

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 325

**LE SYNDROME DE COHEN EXISTE-T-IL ?
SIMILITUDES, DIFFERENCES AVEC
LE SYNDROME DE PRADER-LABHART-WILLI,
HYPOTHESES PHYSIO-PATHOLOGIQUES
A propos de 7 observations chez l'enfant**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilbert CERVANTES

né le 2 Décembre 1948

à RIVE-DE-GIER (Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553606_0015

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N°

**LE SYNDROME DE COHEN EXISTE-T-IL ?
SIMILITUDES, DIFFERENCES AVEC
LE SYNDROME DE PRADER-LABHART-WILLI,
HYPOTHESES PHYSIO-PATHOLOGIQUES**

A propos de 7 observations chez l'enfant

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilbert CERVANTES

né le 2 Décembre 1948

à RIVE-DE-GIER (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1972 - 73

LE SYNDROME DE COHEN EXISTE-T-IL ?
SIMILITUDES, DIFFERENCES AVEC
LE SYNDROME DE PRADER-LABHART-WILLI,
HYPOTHESES PHYSIO-PATHOLOGIQUES
A propos de 7 observations chez l'enfant



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 5 juillet 1973
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gilbert CERVANTES
né le 2 Décembre 1948
à RIVE-DE-GIER (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur : Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER
Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID
Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection

A COLETTE

Avec tout mon amour.

A monsieur Le Professeur J.BERTRAND

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Nous avons passé dans son service, un
excellent semestre où nous avons apprécié
son enseignement et ses grandes qualités
humaines.

Qu'il veuille bien accepter l'expression
de notre admiration et de notre fidèle
dévouement.

A NOS MAITRES ET JUGES

- Monsieur Le Professeur Agrégé M. HERMIER

Nous n'avons pas eu la chance pendant le cours de notre formation médicale de compter parmi ses élèves.

*Il a cependant accepté de nous juger ;
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde reconnaissance.*

- Monsieur Le Professeur Agrégé M. DAVID

*A ses côtés, durant un semestre formateur,
nous avons été initié à la médecine infantile.*

*Il a été à l'origine de ce travail ; il nous
a dirigé conseillé et aidé dans sa réalisation.*

*Qu'il soit ici remercié et assuré de notre
respectueux attachement.*

- Monsieur Le Professeur Agrégé P. GUIBAUD

*Il a bien voulu nous confier deux observations
rapportées dans ce travail.*

*Nous le remercions de la confiance qu'il
nous a ainsi témoignée et de l'honneur qu'il
nous fait en acceptant d'être de nos juges.*

A Monsieur Le Professeur M. JEUNE

Ses travaux et son enseignement font
notre admiration.

C'est au sein de son service que s'est
élaboré la plus grande partie de ce
travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A tous ceux qui nous ont permis de réaliser ce travail :

Monsieur le Docteur J.C. AJACQUES

Madame le Docteur M.L. CRESSENS

Mademoiselle le Docteur M. FOREST

Mademoiselle le Docteur E. DE-PERRETTI

Madame le Docteur A. RUITTON

Madame le Docteur C. LAURENT

Madame le Docteur J. GILLY

Mademoiselle le Docteur J. LANTERNIER

Monsieur le Docteur J. TAVERNIER

A nos maîtres dans les Hôpitaux :

A la mémoire de Monsieur le Professeur M. GIGNIOUX

A Monsieur Le Docteur E.P. NAUDIN

A Monsieur Le Docteur J. BOMEL

A Monsieur Le Docteur J. DURANT

A Monsieur Le Docteur G. LEGER

A monsieur Le Docteur BURGAT

ABREVIATIONS UTILISEES

=====

P.L.W.	Syndrome de Prader-Labhart-Willi
D.S.	Déviatiion Standard
E.E.G.	Electroencéphalogramme
E.R.G.	Electrorétinogramme
F.O.	Fond d'oeil
P.C.	Périmètre Cranien
U.I.V.	Urographie intra-veineuse
H.G.P.	Hyperglycémie provoquée orale
H.C.G.	Gonadotrophine Chorionique humaine
H.G.H.	Hormone de croissance
F.S.H.	Hormone gonadotrophine folliculo stimulante
L.H.	Hormone gonadotrophine luteinisante
T.S.H.	Hormone Hypophysaire thyroéotrope
T.R.H.	Thyroéotrophin releasing hormone
L.H.R.H.	Hormone Hypothalamique FSH et LH stimulante
A.C.T.H.	Adreno corticotrophic Hormone
O.G.E.	Organes génitaux externes
A = Axillaire)	pilosité évaluée selon la classification de
P = Pubien)	TANNER.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

En 1956, PRADER-LABHART et WILLI décrivent un syndrome associant (29) :

- Une Hypotomie néo-natale
- Une obésité
- Un retard mental
- Une acromicrie
- Une taille inférieure à la normale
- Une Hypoplasie des O.G.E. avec Cryptorchidie chez le garçon.

Depuis cette époque de nombreux auteurs ont publié environ 150 observations entrant dans le cadre défini par les trois médecins Suisses.

Cependant, au fil des années et des publications, la notion de Syndrome de P.L.W. est devenue très floue et rassemble sans doute sous une même étiquette plusieurs entités nosologiques non encore isolées.

C'est dans ce contexte que M. M COHEN, B. D. HALL, D. W. SMITH et J. K. LAMBERT (8) publient en 1973 un article rapportant trois observations dont deux familiales grâce auxquelles ils pensent avoir individualisé un syndrome original génétiquement transmissible et distinct du P.L.W. bien que très voisin.

Nous avons eu la chance d'observer sept enfants proches de ceux décrits par COHEN et ses collaborateurs.

Dans ce travail, nous comparons les trois cas de COHEN avec nos sept enfants. Nous essayons ensuite de dicerner les caractéristiques essentielles de ce nouveau syndrome avant de discuter sa parenté avec le P.L.W. et d'évoquer les différentes Hypothèses physio-pathologiques.

En conclusion, la prudence nous imposera de ne pas confirmer l'originalité du syndrome de COHEN.

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS DE COHEN

Le Syndrome décrit par M. M. COHEN B.D. HALL, D.W. SMITH et J.K. LAMPERT (8) associe :

- Une hypotonie
- Une obésité
- Une débilité mentale
- Des dysmorphies de la face, des yeux, des membres et du

rachis.

Les auteurs distinguent nettement ce nouveau syndrome de ceux décrits par PRADER-LABHART et WILLI (29) et par LAURENCE-MOON-BIELD (19).

Voici leurs trois observations rapportées dans le détail :

CAS N° 1

Sexe : féminin

Antécédents : Les parents non consanguins sont en bonne santé. La Fratrie comprend quatre enfants : un frère cadet qui présente la même affection (cas n° 2), une soeur et un second frère normaux.

La grossesse : Elle est perturbée par de sévères vomissements jusqu'au 8ème mois et par de violentes céphalées. Les mouvements foetaux sont pauvres.

L'accouchement : Il se déroule normalement. Poids de naissance : 2,800 kg.

La période néo-natale est marquée par une hypotonie musculaire et une mauvaise croissance pondérale.

Le développement psycho-moteur ultérieur est retardé dans toutes ses étapes et à 8 ans, elle est considérée comme débile et hypotrophique.

L'obésité apparaît vers l'âge de 9 ans assez rapidement. A l'âge de 11 ans sa taille est de 135 cm (10ème percentile) et son poids égal à 45 kg (75ème au 90ème percentile).

Une microcéphalie doit être ajoutée au tableau (-2 DS/moyenne à l'âge de 11 ans).

La puberté survient à l'âge de 16 ans, mais les menstruations sont irrégulières.

-lières et surviennent tous les deux ou trois mois.

A l'âge de 18 ans, son examen objective :

- Un excès pondéral ($P = + 1,75$ DS/taille)
- Une microcéphalie (-2 DS/Moyenne)
- Une diminution de la force musculaire
- Des O.G.E. normaux, des seins volumineux
- Une série de dysmorphies :
 - a) Crânio faciales
 - * hypoplasie maxillaire modérée
 - * fentes palpébrales antimongoloïdes
 - * philtrum court
 - * bouche ouverte sur des incisives proéminentes
 - * micrognathisme.
 - b) Buccales
 - * bouche étroite avec palais ogival
 - * Chevauchement des dents
 - c) Oculaires
 - * rétine "mottelée"
 - * strabisme
 - * Myopie
 - d) Au niveau des membres :
 - * pieds et mains étroits
 - * Cubitus Valgus
 - * Genu Valgum
 - * Hyperlaxité articulaire
 - * Raccourcissement modéré des métacarpes et des métatarses.
 - * Talus Valgus
 - e) Au niveau du Rachis
 - * une lordose lombaire
 - * une cyphose dorsale
 - * une scoliose thoracique.

Les examens complémentaires rapportés sont peu nombreux :

Le fond d'oeil objective une rétine tachetée de pigments avec des vaisseaux choroidiens saillants. (aucun diagnostic ophtalmologique n'est avancé).

Le Caryotype est normal

Le QI est estimé à 30

CAS N° 2

Sexe : masculin (frère cadet du cas n° 1)

La grossesse est marquée comme pour le cas n° 1 par des vomissements qui se prolongent jusqu'au 5ème mois. Petites pertes sanglantes au cours du 1er trimestre. Pauvreté des mouvements foetaux.

L'accouchement se déroule normalement, le poids de naissance est de 3 kg

La période néonatale est marquée par une hypotonie musculaire.

Le développement psycho-moteur est retardé dans toutes ses étapes.

L'obésité n'est patente qu'à l'âge de 11 ans.

A l'âge de 15 ans, l'examen objective :

- un retard de taille (-2 DS /moyenne)
- une obésité modérée (+ 1,8 DS /taille)
- une microcéphalie discrète (entre - 1 DS et - 2 DS /moyenne)
- de petites oreilles implantées bas
- un pénis et des testicules hypoplasiques sans signe de puberté.
- un doigt surnuméraire distal à la main droite
- un tableau dysmorphique parfaitement superposable à celui présenté par sa soeur (cas n° 1) à deux exceptions près :
 - * il ne présente pas de strabisme
 - * Par contre on note chez lui un pli palmaire unique (voir tableau.)

Les examens complémentaires :

Le F.O. objective comme pour le cas n°1 un aspect de "Rétine mottelée"

Le QI est estimé à 33.

CAS N° 3

=====

Sexe féminin

Antécédents : les parents non consanguins sont en bonne santé. La Fratrie comprend deux autres enfants normaux.

La grossesse se déroule sans incident, mais la pauvreté des mouvements foetaux est notée.

L'accouchement se déroule prématurément après 34 semaines de gestation. Le poids de naissance égal à 2,1 kg est normal pour le terme (50ème percentile).

La période néo-natale est marquée par une hypotonie et des difficultés d'alimentation.

Le développement psycho-moteur est retardé .

La croissance pondérale est inférieure à la normale jusqu'à 5 ans, mais une obésité va s'installer entre 5 et 6 ans.

À l'âge de 8 ans l'examen objectif :

- une taille normale : 126 cm (50ème percentile)
- une obésité : P = 35 kg (+ 3 DS /taille)
- un périmètre crânien inférieur à la normale.
- un P.C. = 51 cm (entre 25ème et 50ème percentile)
- une hypotonie musculaire toujours présente
- un talbeau dysmorphique très voisin de celui observé pour le cas N°1 mais qui en diffère par :
 - * l'absence de rétine mottelée.
 - * la présence d'une microphthalmie de l'oeil gauche , d'une syndactylie du 2ème et 3ème orteil de chaque pied, d'une hypoglossie et par des doigts étroits avec des ongles hyperconvexes.

Les examens complémentaires :

L'E.E.G. pratiqué à 8ans montre de manière diffuse des pointes ondes et des décharges en salves

Le QI à la même époque est estimé à 70.

DYSMORPHIES	Cas 1	Cas 2	Cas 3
<u>CROISSANCE</u>			
Une obésité s'installant au milieu de l'enfance entre 5 et 11 ans	+	+	+
<u>PERFORMANCES</u>			
Hypotonie néo-natale	+	+	+
Retard mental	+	+	+
<u>CRANIO FACIALES</u>			
Microcéphalie	+	+	-
Fente palpébrale antimongoloïde	+	+	+
Hypoplasie maxillaire modérée	+	+	+
Philtrum court	+	+	+
Bouche ouverte avec incisives proéminentes	+	+	+
Micrognathisme	+	+	+
<u>BOUCHE</u>			
Etroite avec palais ogival	+	+	+
Chevauchement des dents	+	+	+
<u>OEIL</u>			
Rétine mottelée	+	+	-
Strabisme	+	-	+
Myopie	+	+	-
Microphthalmie	-	-	+
Colobome	-	-	+
<u>MEMBRES</u>			
Pieds et mains étroits	+	+	+
Cubitus Valgus	+	+	+
genu Valgum	+	+	+
Hyperlaxité articulaire	+	+	+
Pli palmaire unique	-	+	+
Syndactylie modérée	-	-	+
Raccourcissement des meta	+	+	+
<u>RACHIS</u>			
Lordose lombaire	+	+	+
Scoliose Dorsale	+	+	+

Le caryotype des 3 sujets est normal.

M.M. COHEN et COLL proposent une étiologie génétique avec transmission autosomique récessive.

CHAPITRE II OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N°1
=====

Nom Dominique F.

Date de naissance : 25/05/1965

Sexe Masculin

Il est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 3 ans 5 mois pour ectopie testiculaire bilatérale. (Service du Professeur JEUNE et du Professeur Agrégé DAVID).

Antécédents

- Les parents non consanguins sont normaux et en bonne santé. Leurs tailles sont légèrement inférieures à la moyenne (161 cm pour le père et 155 cm pour la mère).

-- La fratrie Dominique a une soeur aînée normale et en bonne santé.

- Il n'existe aucun cas familial de diabète ou d'obésité.

La grossesse : : elle se déroule normalement.

L'accouchement : a lieu à terme avec présentation par le siège. Une réanimation est nécessaire. L'enfant reste 24 h sous tente à oxygène.

Poids de naissance : 2,800 kg

La période néo-natale : elle est marquée par une hypotonie musculaire et un élevage difficile. L'enfant mange mal, ne prend pas suffisamment de poids.

Une hypothermie est notée au cours des premières semaines de la vie.

Par contre au cours des différents séjours de l'enfant dans le service en 1968, 1973, et 1976, nous avons à chaque fois constaté une température oscillant entre 37 ° et 38 °. L'origine centrale de ce trouble semble attestée par :

- sa permanence
- l'absence d'étiologie infectieuse décelable
- L'échec de divers traitements antibiotiques à large spectre.

Le développement psycho-moteur : il est retardé dans chacune des étapes : l'enfant tient sa tête à 6 mois, tient assis à 1 an, marche à 2 ans ½, prononce ses premiers mots à 2 ans.

Le QD est évalué à 60 à l'âge de 3 ans 5 mois (Dr Maer). L'enfant fréquente actuellement un I.M.P.

La taille et le poids

Les cinq mesures successives effectuées en 8 ans et rapportées ci-dessous objectivent une taille normale légèrement inférieure à la moyenne (-1 DS à - 0,5 DS) et une obésité déjà patente à 3 ans 5 mois oscillant entre + 3 DS et + 4,8 DS /Taille.

A 3 ans 5 mois	T = 92,5 cm (-1,3 DS) P = 17,760 kg (+3 DS/Taille)
A 5 ans 6 mois	T = 107 cm (-0,9 DS) P = 24,600 kg (+3,6 DS/Taille)
A 8 ans 4 mois	T = 122,5 cm (-1 DS) P = 33,800 kg (+3,4 DS /Taille)
A 9 ans 2 mois	T = 125,5 cm (-1 DS) P = 38 kg (+4 DS /Taille)
A 11 ans 8 mois	T = 140,7 cm (-0,5 DS) P = 57,200 kg (+4,8 DS)

Les organes génitaux externes : à l'entrée dans le service il existe une ectopie testiculaire bilatérale, une hypoplasie scrotale, la verge mesure 4 cm de longueur et 4,5 cm de circonférence. La peau scrotale forme un repli autour de la base de la verge. Aspect génital que l'on retrouve dans le syndrome d'Aarskog(1).

L'indication du cure chirurgicale en deux temps de cette ectopie est posée. La première intervention a lieu à droite le 4/12/1968. Au cours de celle ci, le chirurgien (Dr Mollard) est contraint pour des raisons anatomiques (vaisseaux spermatiques très courts) de pratiquer la castration droite. L'examen histologique de la pièce conclut à une gonade dysgénétique (voir plus loin le compte rendu).

L'aspect des O.G.E. se modifie peu au cours des années suivantes. A 11 ans 8 mois, la verge mesure 6 cm de longueur et 7 cm de circonférence, l'aplasie scrotale est inchangée et le testicule gauche est toujours ectopique.

A l'âge de 11 ans 8 mois, aucun signe de puberté n'est présent.

Le tableau Dysmorphique

- Au niveau Crânio Facial

* Le périmètre crânien est normal

* L'examen stomatologique objective un aspect maxillo-facial et dentaire très particulier. L'enfant présente :

- . Une endognathie supérieure et inférieure
- . Une rétromandibulie inférieure
- . un articulé dentaire anormal : Classe II division 1 selon ANGLE(2)
- . Des muqueuses sèches favorisant un enduit gingival et dentaire particulier.
- . Des incisives grosses et proéminentes.
- . Un émail dentaire dysplasique.
- . De nombreuses caries.

DEFINITION DU TERME CLASSE II DIVISION 1

1°) l'occlusion normale : Classe I d'ANGLE:

La cuspide mésiovestibulaire de la lère molaire supérieure doit être reçue dans le sillon vestibulaire de la lère molaire inférieure et le pan mésial de la canine supérieure s'articule sur le pan distal de la canine inférieure.

2°) La Classe II d'ANGLE définit le décalage de l'articulé dentaire mettant en contact la cuspide distovestibulaire de la lère molaire supérieure avec le sillon vestibulaire de la lère molaire inférieure, tandis que le pan distal de la canine supérieure s'articule avec le pan mésial de la canine inférieure.

3°) L'inclinaison des axes des incisives peut se faire :

- . Soit en avant et en bas réalisant une proalvéolie : c'est la division 1
- . soit vers l'arrière et le bas réalisant une rétroalvéolie : c'est la division 2

D'où rétrognathie mandibulaire (classe II) avec Proalvéolie Supérieure (division 1).

- Au niveau des Yeux

* présence d'un strabisme interne gauche

- Au niveau des membres

- * une clinodactilie du 5ème doigt
- * Une implantation basse du pouce
- * une syndactilie du 2ème et 3ème orteil à chaque pied
- * Un cubitus Valgus bilatéral
- * Un genu-Valgum
- * Des pieds et des mains étroits.

Au niveau du Rachis, on note simplement une attitude cypho-scoliotique.

L'Hyperlaxité ligamentaire est présent à 11 ans 8 mois surtout aux membres supérieurs.

Les téguments : Il existe un réseau veineux superficiel thoracique très important.

Le reste de l'examen somatique : pneumologique, cardiologique (TA = 11/7) neurologique et abdominal est normal.

Les examens paracliniques

1°) Le bilan radiologique

- Les radiographies du crâne face et profil sont normales
- Une U.I.V. pratiquée à 3 ans 5 mois est normale.
- Une cystoscopie et une cystographie faites à 8 ans 4 mois sont normales également.

2°) L'âge osseux est retardé par rapport à l'âge chronologique et à l'âge statural

Age chronologique 8 ans et 4 mois	>	Age Statural 7 ans 6 mois	>	Age Osseux 6 ans
--------------------------------------	---	------------------------------	---	---------------------

3°) Le F.O. est normal

4°) L'électrorétinogramme est normal

5°) La chromatine sexuelle est négative

6°) Le caryotype est normal 46 XY

7°) Les dermatoglyphes révèlent quelques particularités

- Stries épaisses
- Trinadius axial en position intermédiaire à droite et distale à gauche
- Boucle cubitale hypothénarienne à droite
- Tendance à la verticalité des stries
- Pelote en 9 à droite
- Distance a b légèrement élevée.
- Richesse des figures digitales avec prédominance de tourbillons à droite.

8°) L'E.E.G. est normal

9°) L'examen anatomo-pathologique (Dr Gilly) du testicule pratiqué après la castration montre un aspect dysgénétique :

" Les tubes séminifères sont de très petite taille bordés de cellules totalement indifférenciées sans aucune spermatogonie visible. Les basales sont minces. Le tissu interstitiel est très oedémateux, par place un peu hémorragique. Aucune cellule de Leydig. L'aspect est celui d'un testicule infantile dysgénétique dont le pronostic fonctionnel est défavorable".

Le Bilan Biologique

1°) Le ionogramme est normal

2°) Le bilan Lipidique

Cholestérol = 2,36 g/l
Lipides totaux = 6,10 g/l

Ces chiffres sont à la limite supérieure de la normale pour un enfant de 3 ans 5 mois.

3°) Métabolisme des Hydrates de carbone

Au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale la réponse insulini-
nique est supérieure à la normale.

Temps	Glycémie g/l	Insulinémie uU/ml
0 '	0,69	34
15 '	0,97	90
30	1,27	132
45	1,26	147
60	1,06	135
2h30	0,86	50
3h30	0,55	18
4h	0,73	16

4°) Le bilan thyroïdien est normal

Iode total	= 5,7 μ g/100 ml
Iode Proteique	= 4,4 μ g/100 ml
Iode hormonal	= 3,3 μ g/100 ml

5°) L'exploration cortico-surrénalienne=

A 3 ans 5 mois

- Le test de Kepler est normal
- Les corticoïdes urinaires sont dosés à quatre reprises par la méthode Norymberski-Appleby-Few.
- * Pour les 17 cetostéroïdes les chiffres vont de 0,5 mg/24 h à 1,2 mg/24h (normal de 0,1 à 10 mg/24h.)
- * Pour les corticoïdes cétogéniques en C 17 de 3,4 mg/24 h à 5,75 mg/24h (normal de 1 à 12 mg/24 h).

A 8 ans 4 mois

- La D.H.E.A. libre, dosée par la méthode radio-immunologique est à la limite supérieure de la normale : 202 ng/100 ml ; DE PERETTI (26).

6°) Les hormones hypophysaires

- La prolactine plasmatique est normale : 9 ng/ml à 8 ans
- L'hormone de croissance monte bien sous glucagon . propanolol.

A 11 ans 8 mois

Temps	H.G.H.	Glycémies
- 120 '	1 ng /ml	0,89 g/l
0 '	1 " "	0,72 g/l
+ 60 '	1 " "	1,29
+ 120 '	5 " "	0,70
+ 150 '	19 " "	0,80
+ 180 '	3 " "	0,78

7°) L'axe hypothalamo-Hypophyso- Gonadique

a) Les taux de base

La testostérone plasmatique = 6 ng/100 ml à 8 ans
= 25 ng/100 ml à 11 ans et 8 mois

L'activité FSH 3 US à 8 ans 4 mois

FSH 1,2 mUI/ml et LH = 3 mUI/ml à 11 ans 8 mois.

Ces chiffres sont dans les limites normales pour une enfant pré-pubère.

b) L'exploration dynamique

Après stimulation par l'H.C.G. la testostérone monte insuffisamment à 228 ng/100 ml. (normal > 320 ng/100 ml) (31)

Le test à la LH -RH pratiqué à 11 ans 8/12 objective une réponse qui se situe à la limite inférieure de la normale.

Temps	F.S.H. mUI/ml	L.H. mUI/ml
- 20	$< 1,2$	3
- 10	$< 1,2$	3
+ 10	2	7
+ 20	2,5	7,5
+ 30	3,5	7
+ 45	5	6,5
+ 60	4,5	5,5
+ 90	4	4,5
+ 120	4	5
+ 180	3	3

En somme cet enfant sans antécédents familiaux notables, né à terme après une grossesse normale (poids de naissance = 2,8 kg) va présenter au cours de la période néo-natale une hypotonie musculaire avec difficultés d'alimentation et un épisode d'hypothermie. Plus tard une hyperthermie probablement d'origine centrale est mise en évidence dans le service.

On note de plus :

- Un retard mental QD = 60
- Une obésité (+3 DS à + 4,8 DS/taille)
- Un hypogonadisme avec ectopie bilatérale
- Un syndrome dysmorphique touchant la face, les yeux, les membres et le rachis

Les dents présentent une dysplasie de l'émail et l'articulé dentaire est de type Classe II division 1.

Les examens paracliniques et biologiques mettent en évidence :

- Un retard de l'âge osseux
- Un aspect dysgénétique du testicule à l'anatomo pathologie confirmé par une mauvaise réponse au test à l'H.C.G.
- Un hyperinsulinisme au cours de l'H.G.P.
- Une réponse à la LH - RH à la limite inférieure de la normale.

OBSERVATION N° 2

=====

Nom : Marc R....

Date de naissance : 8 mai 1965

Sexe Masculin

L'enfant est hospitalisé pour la première fois dans le service à l'âge de 9 ans 6 mois pour bilan d'obésité (Service Pr. JEUNE et Pr. Ag. DAVID)

Antécédents

- Les parents ne sont pas consanguins. la mère est en bonne santé. Le Père a subi une gastrectomie pour ulcère duodénal. Tous deux sont de petite taille : 156 cm pour le père et 155 cm pour la mère.

A la naissance de Marc, le père à 35 ans, la mère à 33 ans .

- La fratrie : les trois frères et soeurs de marc sont normaux.

Il n'existe aucun cas familial de diabète ou d'obésité.

La grossesse se déroule normalement.

L'accouchement a lieu légèrement avant terme (37 semaines de grossesse)
La présentation est céphalique, le cri immédiat, le poids de naissance 2,380 kg (- 1,2 DS pour la durée de gestation)

La période néo-natale se déroule normalement.

Le développement psycho-moteur est retardé : la station debout est acquise à 15 mois, la marche à 17 mois $\frac{1}{2}$ les premiers mots sont prononcés à 2 Ans

sa scolarité est très médiocre : en CM 1, à l'âge de 11 ans 6 mois, son QI est évalué entre 70 ET 80 (Dr Maer)

La taille et le poids

Il existe un retard de taille de l'ordre de - 2,7 DS/ moyenne et une obésité culminant vers + 3 DS /Taille et réagissant bien au régime.

Age	Taille	poids
9 ans 6 mois	119 cm (- 2,6 DS	30 kg (+ 2,9 DS /taille
12 ans 6 mois	131 cm (-2,7 DS	36,6 kg (+ 1,4 DS/Taille

Le début de cette obésité se situe entre 6 ans $\frac{1}{2}$ et 7 ans $\frac{1}{2}$.

Les O.G.E.

Ils sont hypoplasiques, à l'âge de 11 ans 6 mois, la verge mesure 3 cm de longueur par 6 cm de circonférence, les testicules sont petits 1,5 x 0,9 cm des deux côtes, mais le scrotum est plissé et bien pigmenté.

Pilosité : A = 1 P = 1

Le tableau Dysmorphique

a) Au niveau crânio facial, il existe :

• Une microcéphalie : PC = 49,5 (-2,6 DS/normale pour l'âge statural de 84 mois.....)

- L'examen stomatologique montre :

* un rétrognathie mandibulaire avec proalvéolie supérieure, c'est à dire une classe II division 1 d'ANGLE.

* une dysplasie dentaire affectant :

. la forme des dents : les incisives inférieures sont coniques et implantées en éventail.

. le nombre des dents : les radiographies ont montré l'absence congénitale de germe définitif des quatre incisives inférieures, des deux incisives latérales supérieures ainsi que de la 2ème molaire supérieure droite.

- Le philtrum est court

b) Au niveau des yeux, il existe aucune anomalie

c) Au niveau des membres, on note :

- Un récurvatum du genou

- Un genu valgum avec une distance inter malléolaire (D.I.M.) égale à 6 cm couché et 5,5 cm en charge.

- Des mains étroites

- Les pieds sont plats valgus et il existe une syndactylie des 2ème et 3ème orteils.

d) Au niveau du rachis, il existe :

- Une lordose lombaire exagérée.

- Une discrète gibosité lombaire gauche

L'Hyperlaxité ligamentaire est toujours évidente à 11 ans 6 mois aux membres supérieurs et inférieurs.

Les Téguments : il existe des vergetures non pigmentées sur la face interne des cuisses et une tache pigmentée brune sur l'abdomen.

Les examens paracliniques

- 1) Le bilan radiologique: Tous les examens pratiqués à savoir : radiographies du crâne face et profil, radiographie des mains, UIV et cystographie, sont normaux.
- 2) L'âge osseux est peu différent de l'âge chronologique : à 11 ans 6 mois (138 mois) l'âge osseux est de 120 mois $\pm$ 12 au poignet et 130 mois $\pm$ 12 au coude.
- 3) Le F.O. est normal
- 4) L'électrorétinogramme est ininterprétable par manque de coopération de l'enfant.
- 5) L'E.E.G. est anormal, il existe un rythme irrégulier avec des fréquences dominantes à 8 cycles/s, symétriques, réagissant bien à l'ouverture des yeux. L'hyperpnée ralentit assez fortement le tracé. La SLI est sans effet. (tracé effectué à 9 ans 9 mois).
- 6) La chromatine sexuelle est négative
- 7) Le Caryotype est normal 46 XY

Le Bilan biologique

- 1) Le ionogramme est normal
- 2) Le bilan lipidique
 - . le cholestérol est normal = 1,87 g/l
 - . Les triglycérides sont normaux
 - . L'électrophorèse des lipoprotéines Sériques objective des α lipoprotéines élevées.

	Pré α	α	Pré β	β
Malade	10	33	2	55
Chiffres normaux	5 à 12	8 à 16	0 à 10	60 à 80

3) Le métabolisme des Hydrates de carbone

L'HGP objective un pic glycémique élevé (1,85 g/l) et un hyper insulínisme.

Temps	Glycémie g/l	Insulinémie μ U/ml
0	0,74	16
15	1,29	105
30	1,85	205
45	1,68	230
60	1,43	200
90	1,18	195
2h30	0,84	48
3h30	x	16
4h	x	23

4) Le bilan thyroïdien est normal

T 3 = 140 ng/100 ml

T 4 = 8,9 μ g/100 ml

5) L'exploration cortico-surrénalienne

* Le dosage des corticoïdes urinaires par la méthode Norymberski Appleby-Few objective :

- Un taux de 17 cétostéroïdes égal à 2,63 mg/24 h (normal de 0,4 à 6 mg/24 h)
- Un taux de corticoïdes cétogéniques en C17 légèrement élevé : 18,3 mg/24 h (normal de 1 à 12 mg/24 h).

* Le dosage par la méthode de Porter et Silber des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires objective un taux de 6,65 mg/24 h (normal de 3 à 9 mg/24 h).

* Enfin l'A.C.T.H. dosé par une technique radio-immunologique est trouvé à un taux normal : 89 pg/ml (normal < inférieur à 100 pg)

6) L'hormone de croissance (H.G.H.)

a - Au cours de l'HGP l'hormone de croissance monte normalement :

Temps	Glycémie g/l	H.G.H. ng/ml
0	0,74	1
15	1,29	1
30	1,85	6
45	1,68	3,5
60	1,43	1,5
90	1,18	2
2h30	0,84	1
3h30	x	5

b - Au cours de la stimulation par l'Arginine-insuline, H.G.H. monte de même normalement.

Temps	Glycémie g/l	H.G.H. ng/ml
- 1h30	0,85	1
0	3,25	1
20	1,10	1
40	0,43	10
60	0,20	16
90	0,56	4
120	0,58	4

7) L'Axe hypothalamo-hypophyso gonadique

a) Les taux de base

- La testostérone plasmatique est dosée à deux reprises.

Age	Testostérone
9 ans 9/12	14 ng/100 ml
11 ans	18 ng/100 ml

Ces chiffres sont normaux pour un garçon prépubère

- Les dosages de F.S.H. et LH confirment l'état prépubère

Age	F.S.H.	L.H.
9 ans 9/12	< 2 mUI/ml	< 2 mUI/ml
11 ans	< 1,2 mUI/ml	2 mUI/ml

b) Les épreuves de stimulation

- Un test à l'HCG montre des résultats normaux. La testostérone passe de 18 ng/100 ml à 512 ng/100 ml à 11 ans.

- Un test à la LH - RH pratiqué lui aussi à l'âge de 11 ans donne des résultats normaux.

Temps	F.S.H. m UI/ml	LH m UI/ml
- 15 '	2	4
T	2	3
+ 15	4	22
+ 20	5	24
+ 30	5,5	19
+ 45	6	17
+ 60	5	15
+ 90	5	8
+120	5	4
+180	4,5	3

En somme ce garçon sans antécédents familiaux notables est né avant terme (37 semaines). Son poids de naissance est de - 2 DS inférieur à la moyenne pour le temps de gestation.

Aucune hypotonie, aucun trouble de l'alimentation ne se manifestent pendant la période néo-natale. Le développement psycho-moteur est modérément retardé avec un QI entre 70 et 80.

Plus tard, le tableau va se compléter d'un retard de taille (- 2,7 DS), d'une obésité (+ 2,9 DS/taille) qui apparaît entre 6 ans 1/2 et 7 ans 1/2, et d'un syndrome dysmorphique de la face et des membres.

L'articulé dentaire est anormal de type Classe II division 1. Les dents ont un aspect dysplasique et on note l'absence de certaines germes définitifs.

Le bilan para clinique et biologique met en évidence au cours de l'H G P une réponse glycémique élevée et un net hyper-insulinisme. Les corticoïdes cétogéniques en C 17 sont légèrement élevés.

Les autres examens et dosages pratiqués sont dans les limites normales.

OBSERVATION N° 3
=====

Nom : Fabienne L....

Date de naissance : 16/04/1963

Sexe féminin

Elle est hospitalisée pour la première fois dans le service du Professeur JEUNE et du Professeur Agrégé DAVID à l'âge de 10 ans 9 mois pour un bilan d'obésité.

Antécédents :

Les parents non consanguins sont en bonne santé. A la naissance de Fabienne, le père a 30 ans et la mère 31 ans.

La Fratrie : La soeur aînée de Fabienne est normale et en bonne santé.

La grand-mère maternelle de Fabienne était diabétique et obèse.

La Grossesse se déroule normalement.

L'accouchement a lieu à terme. La présentation est céphalique, le cri immédiat. Aucune réanimation n'est nécessaire. Le poids de naissance est de 2,900 kg.

La période néo-natale est marquée par des difficultés d'élevage, Fabienne mange mal, ne prend pas de poids. D'autre part, l'enfant est très hypotonique.

Le développement psycho-moteur est retardé, Fabienne prononce ses premiers mots à 18 mois et ne marche qu'à 3 ans.

La scolarité est très médiocre : à l'âge de 10 ans 9/12, elle est en CE 2. Son QI est évalué à 67.

La taille et le poids

Il existe un net retard de taille, l'enfant grandit dans un canal situé à - 2DS par rapport à la moyenne ; ci dessous les tailles connues depuis l'âge de 5 ans 11 mois.

5 ans 11 mois	103,5 cm	- 2 DS/moyenne
6 ans 9 mois	108 cm	- 1,9 DS
7 ans 8 mois	113 cm	- 1,9 DS
8 ans 11 mois	119 cm	- 2 DS
10 ans	125 cm	- 1,9 DS
10 ans 9 mois	127 cm	- 2,1 DS
11 ans 1 mois	130,5 cm	- 2 DS

L'Obésité est très importante comme le montrent les chiffres ci-dessous. Elle régresse à partir de 11 ans sous l'effet du régime hypocalorique. Le début de cette obésité remonte à l'âge de 18 mois.

Age Chronologique	Age statural	Poids Kg	Déviaton/taille DS/T
5 ans 11 mois	4 ans 7 mois	24	+ 4,1
6 ans 9 mois	5 ans 4 mois	25,7	+ 4
7 ans 8 mois	6 ans 2 mois	29,5	+ 4,3
8 ans 11 mois	7 ans 2 mois	33	+ 4,3
10 ans	8 ans 3 mois	39	+ 4,6
10 ans 9 mois	8 ans 8 mois	43,4	+ 5,3
11 ans 1 mois	9 ans 3 mois	37,4	+ 2,8

Les O.G.E.

Ils ont un aspect féminin normal.

A 10 ans 9 mois, il existe de discrets signes de puberté: glandes mammaires de 2 à 3 cm de diamètre et pilosité pubienne estimée entre P1 et P2.

Le tableau Dysmorphique

a) Au niveau Crânio facial l'examen stomatologique permet de mettre en évidence :

- Un rétrognathisme inférieur
- Un articulé dentaire de type Classe II d'ANGLE, mais on ne retrouve pas ici comme pour les cas N°1 et N°2 la proalvéolie supérieure.
- De nombreuses caries destructrices
- Une dysplasie de l'émail
- On observe de plus l'abaissement des commissures labiales, le Faciès lunaire, les cheveux implantés bas et un philtrum court.

b) Au niveau des Yeux

- Présence d'un strabisme gauche convergent
- Les fentes palpébrales sont de type mongoloïde

c) Au niveau des membres

Présence d'un genu valgum considérable (18 cm) à la marche avec chevauchement des genoux.

Les mains sont étroites, les doigts effilés.

d) Au niveau du rachis

Présence d'une cyphoscoliose majeure à double courbure.

L'Hyperlaxité Ligamentaire est importante pour les quatre membres

Les Téguments

Présence de vergetures non colorées sur l'abdomen et les cuisses. Il existe également trois naevi sur la plante du pied droit, le genou droit et la base du dos.

La pilosité des jambes est importante..

Enfin le réseau veineux superficiel thoraco-abdominal est très apparent.

Le reste de l'examen somatique, pneumo-cardiologique (TA = 10/6), neurologique et abdominal est normal.

Les examens paracliniques

1°) Le bilan radiologique

Les radiographies du crâne, des pieds et des mains montrent aucune anomalie.

2°) L'âge osseux

Il est superposable à l'âge chronologique : à 10 ans 9 mois (129 mois)
Fabienne présente un âge osseux de $123,4 \pm 11$ mois au poignet et de 102 ± 11 au coude.

3°) Le F.O. est normal

4°) L'E.R.G. est normal

5°) L'E.E.G. ne décèle aucune anomalie

6°) La chromatine sexuelle : sa recherche est positive

7°) Le caryotype est normal 46 XX

8°) L'examen des dermatoglyphes ne montre aucune anomalie.

Le bilan Biologique

1°) Le ionogramme est normal

2°) Le bilan lipidique :

Le taux de cholestérol = 1,13 g/l est normal

3°) Le métabolisme des hydrates de carbone

Au cours de l'H G P le pic glycémique est tardif et on observe un hyper-insulinisme.

Temps	Glycémies g/l	Insulinémies $\mu\text{U/ml}$
0	0,73	20
15	0,82	36
30	0,92	45
45	0,92	42
60	0,97	64
90	1,35	160
2h30	0,99	71
3h30	0,83	46
4h	0,74	27

4°) Le bilan thyroïdien est normal :

PBI = 7,2 $\mu\text{g/ml}$ T4 = 8 $\mu\text{g/ml}$ T3 = 36,2 % (test sur résine)
--

5°) L'exploration cortico-surrénalienne

- Le cortisol libre urinaire dosé au repos (méthode de liaison compétitive aux protéines) est élevé : 61 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (normal pour l'âge 5,5 à 11,2 $\mu\text{g}/24\text{h}$)

- Le taux des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires dosés par la méthode de Porter et Silber est 3,69 mg/24h (normal de 2 à 8 mg/24 h)

6°) Les hormones hypophysaires

- Un test à la T.R.H. objective une montée de la T.S.H. à la limite inférieure de la normale.

Temps	T.S.H. plasmatique
- 20 '	< 2 $\mu\text{U/ml}$
- 10 '	< 2 $\mu\text{U/ml}$
+ 10 '	+ 6 "
+ 20 '	+ 8 "
+ 30	+ 6 "
+ 45	< 2 "
+ 60	< 2 "

- Une épreuve au métopiron montre l'intégrité de l'axe hypothalamo hypophyso surrénalien.

Les Porter et Silber passent de 3,69 mg/24 h à 23,86 mg/24 h tandis que l' A.C.T.H. monte de 27 pg/ml à 256 pg/ml.

- L'hormone de croissance s'élève normalement en fin d'épreuve au cours de l'H.G.P.

Temps	Glycémie g/l	H.G.H. ng/ml
0	0,73	3,5
15	0,82	1
30	0,92	1
45	0,92	0,5
60	0,97	0,5
90	1,35	0,5
2h30	0,99	2,5
3h30	0,83	1
4h	0,74	5

Il en est de même après stimulation par l'Arginine-insuline

Temps	Glycémie g/l	H.G.H. ng/ml
- 1h30	0,62	1,5
0	7,77	4
+ 20	2,11	11
+ 40	1,27	4
+ 60	0,47	5
+ 90	0,27	13
+120	0,49	13

7°) L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

Les taux de base de FSH et LH mesurés à 10 ans 9 mois sont ceux d'une fille prépubère :

F.S.H. = 4 m UI/ml
L.H. = 2 m UI/ml

La réponse au test à la LH - RH est normale pour F.S.H., faible pour L.H.

Temps '	F.S.H. m UI/ml	L.H. m UI/ml
- 15	6,1	5,8
0	4,6	3
+ 10	4,8	3
+ 20	6,8	3
+ 30	7,6	3
+ 45	9,9	7,6
+ 60	10,6	4,4
+ 90	7,8	3
+120	8,2	3
+180	6,5	3

En somme, cette petite fille ayant des antécédents familiaux de diabète et d'obésité est née à terme. Poids de naissance : 2,900 kg.

La période néo-natale est marquée par une hypotonie importante et des difficultés d'alimentation. Toutes les étapes du développement psychomoteur sont retardées et le QI est évalué à 67. Un retard de taille (-2 DS) et une obésité dont le début remonte à 18 mois complètent le tableau.

Il existe enfin un syndrome dysmorphique frappant la face, les yeux, les membres et le rachis. L'articulé dentaire est anormal de type Classe II, l'émail dentaire est dysplasique, il existe de nombreuses caries. L'hyperlaxité ligamentaire est très nette.

Le bilan paraclinique et biologique permet de mettre en évidence un taux de cortisol élevé. L'H.G.P. objective un hyper-insulinisme. Les autres investigations restent dans les limites normales, mais les tests à la T.R.H. et à la LH - RH donnent des résultats aux limites inférieures de la normale.

OBSERVATION N° 4

=====

Nom : Henri C...Date de naissance : 9/08/1965Sexe : masculin

Il est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 2 jours pour hypotonie, cyanose et difficultés d'alimentation (service du Professeur JEUNE et du Professeur Agrégé DAVID)

Antécédents

- Les parents non consanguins sont en bonne santé. A la naissance d'Henri, ils sont âgés tous deux de 22 ans.

- La Fratrie : les deux soeurs du sujet sont d'un niveau mental normal et en bonne santé. On note cependant chez l'aînée un strabisme, un cubitus valgus et une clinodactylie du 5ème doigt bilatérale. La cadette présente également un cubitus valgus et une clinodactylie du 5ème doigt bilatérale.

Il n'existe aucun cas de diabète ou d'obésité familiale.

La grossesse se déroule normalement.

L'accouchement a lieu à terme. La présentation est céphalique, le cri immédiat mais faible.

Les mesures à la naissance sont : P = 2,750 kg
T = 46,5 cm
P.C. = 35 cm

La période néo-natale se déroule dans le service. L'enfant est très hypotonique, il tète mal, se cyanose facilement. Les réflexes néo-nataux sont absents, ils ne réapparaissent que vers la fin du premier mois de la vie.

Le développement psycho-moteur est très retardé pour chacune de ses étapes : L'enfant tient sa tête à 1 an, prononce ses premiers mots à 18 mois, marche à 3ans $\frac{1}{2}$ et n'acquiert la propreté qu'à 5 ans.

Il est scolarisé dans un IMP.

Le QD est évalué à 50 (Dr Maer) à l'âge de 11 mois. Le QI est trouvé à 28 à l'âge de 7 ans.

Remarque : Il faut préciser qu'entre ces deux examens, l'enfant a présenté deux crises convulsives vers l'âge de 18 mois dont une a donné lieu à un épisode de coma de durée non précisée.

La taille et le poids

Nous ne possédons pas de mesures de taille régulière, mais le retard noté dès la naissance est toujours présent et même accentué lorsque nous revoyons l'enfant au début de sa neuvième année.

Naissance	T = 46,5 cm	- 1,8 DS
8 ans 2 mois	T = 110 cm	- 3 DS
8 ans 4 mois	T = 112,5 cm	- 2,8 DS
11 ans 5 mois	T = 126 cm	- 2,9 DS

De même pour les poids, nous ne possédons pas de mesures régulières. Au début de la vie, le poids est inférieur à la normale :

Naissance	P = 2,750 kg	
4 mois	P = 5,150 kg	- 2 DS
7 mois	P = 5,980 kg	- 2,5 DS

Tandis que lorsque nous revoyons l'enfant au début de sa neuvième année, puis à 11 ans 5 mois, il présente un excès pondéral.

Age chronologique	Age statural	Poids	Déviations/taille
8 ans 2 mois	6 ans 5 mois	23 kg	+ 2 DS/taille
8 ans 4 mois	6 ans 9 mois	25,4 kg	+ 2,5 DS/taille
11 ans 5 mois	8 ans 2 mois	31,9 kg	+ 2 DS/taille

Les O.G.E.

- A l'âge de 8 ans 4 mois

- * Le testicule gauche est en place, le droit est ectopique et de petite taille (1 cm x 0,5 cm)
- * La verge est également petite : 1,5 cm de long x 3 cm de circonférence
- * Les bourses sont hypoplasiques.

L'indication de cure chirurgicale de l'ectopie est posée et réalisée le 15/01/74 (Dr Mollard) . Voir plus loin le résultat de l'examen anatomo pathologique.

Il n'existe aucun signe de puberté en particulier aucune pilosité axillaire ou pubienne.

- A l'âge de 11 ans 5 mois :

- * La taille des testicules est inchangée 1 cm x 0,5 cm. Ils sont ectopiques : le gauche est abaissable mais le droit reste en haut.
- * La verge est restée petite 1,5 cm de long x 3 cm de circonférence.

Le tableau Dysmorphique

- Au niveau crânio-facial

L'examen stomatologique objective un articulé dentaire normal. On note cependant :

- * De nombreuses caries
- * un chevauchement des dents
- * Une sécheresse des muqueuses et des lèvres
- * Le philtrum est court.

- Au niveau des Yeux

On note un strabisme interne droit.

- Au niveau des membres

- * un genu valgum avec une distance inter malléolaire debout égale à 7 cm
- * Les pieds sont plats avec métatarsus varus à droite. Ils sont également étroits avec des orteils longs.
- * Les mains sont étroites avec des doigts éffilés surtout aux extrémités.

Une hyperlaxité ligamentaire est nette surtout au niveau des coudes et des genoux

Le reste de l'examen somatique; pneumo-cardiologique (TA = 8/5) , neurologique et abdominal est normal.

Les examens paracliniques

1°) Le bilan radiologique

Les radiographies du crâne mettent en évidence l'existence de sinus sphénoïdes très développés pour l'âge.

Une UIV pratiquée objective une duplication urétérale incomplète à gauche. A droite, on ne trouve que deux groupes caliciels et le rein est petit. Sur les films à 15', 30 ' et 3 h , les cavités du pôle droit sont dilatées ce qui évoque une lésion du piélon supérieur.

Une cystographie ne montre aucune anomalie.

2°) L'âge osseux

Il se situe entre l'âge chronologique et l'âge statural.

Age chronologique 100 mois	$>$	âge osseux $82,4 \pm 14,2$ mois	$>$	âge statural 69 mois
-------------------------------	-----	------------------------------------	-----	-------------------------

3°) Le fond d'oeil est normal

4°) L'E.R.G. est anormal : réponses obtenues en blanc de chaque côté mais d'amplitude réduite ne dépassant pas 80 mV. Aucune réponse n'est obtenue au stimuli rouge d'ordre maculaire.

5°) La recherche de la Chromatine sexuelle est négative

6°) Le caryotype est normal 46 XY

7°) Compte-rendu de l'examen anatomo-pathologique pratiqué sur le testicule ectopique :

" Présence d'un abondant tissu conjonctif relativement dense au centre duquel se trouve quelques tubes séminifères arrondis ou ovalaires peu contournés sans lumière visible, bordés de cellules très différenciées.

Dans la trentaine de tubes présentés dans le prélèvement aucune spermatogonie indiscutable n'a pu être identifiée. Le tissu interstitiel conjonctif est relativement dense sans cellules interstitielles visibles. "

Le bilan biologique

1°) Le ionogramme est normal

2°) Le bilan lipidique

* A l'âge de 8 ans 4 mois ; La Cholestérolémie = 2,38 g/l est élevée pour l'âge.

* Les triglycérides sont normaux :

Exprimés en glycérol = 0,65 mmol/litre

Exprimés en Trioléïne = 0,57 g/litre

* L'électrophorèse des lipoprotéines sériques objective une discrète augmentation des α lipoprotéines = 25 (N = 8 à 16 %)

	Pré α	α	Pré β	β
Pourcentage	10	25	0	65
Pourcentage Normaux	5 à 12	8 à 16	0 à 10	60 à 80

3°) Le métabolisme des hydrates de carbone

Au cours de l'HGP la glycémie et l'insulémie restent dans les limites de la normale.

TEMPS	Glycémie g/l	Insulémie μ U/ml
0	0,74	11
15	1,22	22
30	1,36	40
45	1,54	41
60	1,56	52
90	1,08	28
2h30	1,02	43
3h30	0,48	10
4h	0,69	8

4°) Le bilan thyroïdien est normal

PBI = 7,5 μ g/100 ml T4 = 5,7 μ g/100 ml T3 = 150 ng/100 ml

5°) L'exploration cortico-surrénalienne

- Les dosages des corticoïdes urinaires (méthode Norymberski Appleby Few) sont normaux.

17 cétostéroïdes = 1,68 mg/24h Corticoïdes cétogéniques en C 17 = 2,57 mg/24h
--

- Le taux de base de la DHEA libre est également dans les limites normales pour l'âge = 104 ng/100ml (8 ans 4 mois)

6°) Les hormones hypophysaires

Au cours de l'HGP l'hormone de croissance répond dans les limites normales

Temps	Glycémie g/l	H.G.H. ng/ml
0	0,63	6
15	0,80	1,5
45	1,25	1
60	0,96	0,5
90	1,09	0,5
2h30	0,98	11
3h30	0,80	1
4h	0,70	1,5

7°) Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

a) Les taux de bases

- La testostérone

- A 8 ans 4 mois = 10 ng/100 ml

- A 11 ans 5 mois = 16 ng/100 ml

- La F.S.H.

- A 8 ans 4 mois la FSH est trouvée à trois reprises inférieure à 3 US

b) Les épreuves de stimulation

- Au cours d'une épreuve à l'HCG pratiquée à 8 ans 4 mois la testostérone monte à 303 ng/100 ml chiffre inférieur à la normale ($N \geq 320$ ng)

- Un test à la LH-RH est pratiqué à l'âge de 11 ans 5 mois. La réponse est faible pour FSH et LH

Temps	F.S.H. m UI/ml	L.H. m UI/ml	Testo. ng/100 ml
-20	1,2	1,5	16
-10	1,2	1,5	
T	1,2	1,5	
+10	1,2	3,5	
+20	2	4	
+30	3	5	26
+45	3	4,5	
+60	4	4,5	
+90	4	1,5	
+120	5	1,5	
+180	3	2	

En somme, ce garçon sans antécédents familiaux notables (si l'on excepte quelques dysmorphies chez ses deux soeurs) naît à terme. Poids de naissance 2,750 kg. La période néo-natale est marquée par une hypotonie sévère, des difficultés d'alimentation et une tendance à la cyanose. Le développement psycho-moteur est très retardé : QI = 28 à l'âge de 7 ans. Un retard de taille (-2,8 DS) une obésité ($P = + 2,7$ DS/taille) et un syndrome dysmorphique de la face, des yeux et des membres complètent le tableau.

Les dents présentent de nombreuses caries et se chevauchent . Les lèvres et les muqueuses sont sèches.

Enfin, on note une ectopie testiculaire droite avec hypoplasie des bourses et une petite verge. Cet aspect clinique est confirmé par l'examen anatomo-pathologique du testicule ectopique qui montre une dysgénésie et par la mauvaise réponse au test à l'HCG. La réponse de LH et FSH est faible après LHRH.

Par ailleurs, l'UIV met en évidence des malformations rénales mineures et l'E.R.G. est anormal.

OBSERVATION N° 5

=====

Nom : Rémy D...Date de naissance : 10/08/1957Sexe : Masculin

L'enfant est examiné pour la première fois à l'âge de 11 ans 7 mois, pour ectopie testiculaire bilatérale. (service du Professeur JEUNE et du Professeur Agrégé DAVID)

Antécédents

Les parents non consanguins sont en bonne santé. A la naissance de Rémy, le Père a 39 ans et la mère 41 ans.

Taille du père : 178 cm

Taille de la mère : 161 cm

Le père présente un rétrognathisme inférieur.

La fratrie

- Une première fille naît prématurée (6 mois) et décède après une semaine de vie.

- Viennent ensuite les trois soeurs de Rémy. Elles sont toutes les trois normales et en bonne santé.

Enfin Rémy qui est le cadet.

Il n'existe aucun cas de diabète dans la famille, mais deux oncles paternels sont petits et obèses.

La Grossesse

Elle est perturbée :

- A 5 mois, par une menace de F.C. traitée par le repos et du Diethylstilboestrol.

- A 7 mois, par un hydramnios entraînant une prise de poids trop importante.

L'Accouchement.

Il a lieu un mois avant terme. La présentation est céphalique. Le cri est un peu retardé mais aucune réanimation n'est nécessaire. Poids de naissance 3 kg.

La période néo-natale

Elle est marquée par une hypotonie importante et par des difficultés d'alimentation. L'enfant mange mal très lentement. Il présente également des troubles de la régulation thermique.

Le développement psycho-moteur

Il est retardé : Rémy tient sa tête à 5 mois, tient assis à 1 an, marche à 17 mois et ne parle qu'à 3 ans.

Sa scolarité est cahotique : il redouble le CE 2, on le retrouve en 6ème de transition à 13 ans révolu, en 4ème de rattrapage à 17 ans, dans un cours privé jusqu'à 19 ans préparant sans succès son B.E.P.C.

Rémy frappe encore actuellement par l'extrême lenteur de tous les actes qu'il entreprend.

La taille et le poids

La croissance staturo pondérale de Rémy est connue depuis l'âge de 11 ans 7 mois.

Voici réunies dans le tableau ci dessous les mesures successives de ces deux paramètres.

Age Chronologique	taille avec déviatiOn/moyenne	âge statural	poids avec déviatiOn/taille
11 ans 7/12	135 CM (-1,4 DS)	9 ans 11 mois	34 kg (+ 0,9 DS/T)
12 ans 11/12	137,5 cm (-2 DS)	10 ans 5/12	39,5 kg (+ 1,7 DS/T)
13 ans 8/12	141 cm (-2 DS)	11 ans 2/12	44,3 kg (+ 2 DS/T)
14 ans 4/12	144 cm (-2,3 DS)	11 ans 8/12	45,2 kg (+ 1,6 DS/T)
14 ans 11/12	148 cm (-2,5 DS)	12 ans 4/12	49,5 kg (+ 1,7 DS/T)
15 ans 5/12	151 cm (-2,5 DS)	12 ans 10/12	51,8 kg (+ 1,5 DS/T)
15 ans 10/12	153 cm (-2,7 DS)	13 ans 1/12	56,8 kg (+ 1,9 DS/T)
16 ans 5/12	155,7 cm (-2,7 DS)	13 ans 5/12	56,4 kg (+ 1,4 DS/T)
17 ans	158 cm (-2,6 DS)	13 ans 9/12	57,3 kg (+ 1,2 DS/T)
18 ans 3/12	160,5 cm (-2 DS)	14 ans 1/12	68,2 kg (+ 2,2 DS/T)
19 ans 8/12	161,5 cm (-1,9 DS)	14 ans 2/12	82,3 :g (+ 3,6 DS/T)

Ces chiffres objectivent un retard de taille variant de - 1,4 DS à -2,7 DS par rapport à la moyenne de la population. Le sujet ne grandit pas dans un canal régulier ; il semble que le pic pubertaire se produit entre 14 ans $\frac{1}{2}$ et 15 ans $\frac{1}{2}$. Il s'en suit un aspect "désarticulé" de la courbe

L'obésité varie durant ces sept années d'observation entre + 0,9 et + 3,6 DS /taille selon que le régime hypocalorique est plus ou moins suivi.

Cette obésité apparaît vers l'âge de 5 ans.

Les O.G.E.

- A 11 ans 7/12

Les deux testicules sont ectopiques et de petite taille (1 cm x 1 cm). La verge mesure 3 cm de long et 4 cm de circonférence. Les bourses sont hypoplasiques et il n'existe pas de pilosité pubienne.

L'indication de cure chirurgicale de cette ectopie bilatérale est posée. Elle est réalisée en deux temps : Juillet 69 à droite
Mars 70 à gauche

- A 14 ans 4/12

18 mois après la seconde intervention les O.G.E. ont beaucoup évolué : Les testicules sont en place et mesurent chacun 3 cm x 2 cm. Les bourses sont plissées. La pilosité pubienne s'amorce : P = 1,5 A = 0,5

Au cours des années suivantes la puberté clinique se déroule très lentement malgré plusieurs essais de stimulation par le clomifène

- A 15 ans 5 mois

Les testicules sont inchangés : 3 cm x 2 cm
La verge mesure 4,5 cm de long et 6,5 cm de circonférence.
Des érections sont observées.

- A 17 ans

Les testicules ne grossissent pas : 3 cm x 2 cm
La verge mesure 6 cm de longueur et 7 cm de circonférence.
La pilosité se développe : P = 3 A = 1,5

- A 18 ans 3 mois

Les testicules sont toujours de même taille : 3 cm x 2 cm
La verge mesure 6,5 cm de longueur par 7 cm de circonférence
Pilosité : P = 4 A = 3 . Présence d'un duvet labial. Les érections sont toujours notées.
La voix encore haute commence à muer.

- A 19 ans 8 mois

La taille des testicules est inchangée : 3 cm x 2 cm, de même que pour la verge : 7 cm de longueur sur 7 cm de circonférence.
Pilosité : P = 4 A = 3
La barbe et les éjaculations manquent toujours.

Le tableau dysmorphique

- Au niveau Crânio facial

L'examen stomatologique objective :

- * Un rétrognathisme inférieur important avec trouble de l'articulé dentaire (classe II d'ANGLE)
- * Une endognathie supérieure
- * Une dysplasie de l'émail.

De plus les muqueuses et les lèvres sont sèches car il existe une hyposcialorrhée avec dépôts brunâtres.

- Au niveau des membres

Il existe un genu-valgum

L'hyperlaxité ligamentaire est considérable aux articulations des quatre membres.

Le reste de l'examen somatique, cardiologique (TA = 10/6), pneumologique, neurologique et abdominal est normal.

Les Examens paracliniques

1°) Le bilan radiologique

Les radiographies du crâne, des mains, des pieds, des genoux et des épaules ne montrent aucune anomalie.

2°) L'âge osseux

Il se situe entre l'âge chronologique et l'âge statural.

Age chronologique		Age osseux		âge statural
13 ans 4 mois	>	12 ans 2 mois	>	11 ans 2 mois
15 ans 3 mois	>	13 ans	>	12 ans 8 mois
16 ans 2 mois	>	14 ans	>	13 ans 5 mois

3°) L'E.E.G.

Pratiqué à 19 ans 8/12 il objective un tracé normal

4°) Le caryotype est normal

Le bilan Biologique

1°) Le bilan lipidique est normal

Cholestérol = 1,86 g/l

Lipides totaux = 6,2 g/l

Triglycérides : . en glycérol = 0,78 m mol/l
 . en trioleine = 0,88 m mol/l

2°) Le métabolisme des Hydrates de carbone

Au cours de l'H.G.P. la réponse insulinaire est trop importante.

Temps '	Glycémies g/l	Insulinémies μ U/ml
0	0,62	26
15	1,20	280
30	0,77	49
45	0,89	70
60	1,32	180
90	1,05	66
2h30	1,04	38
3h30	0,77	19
4h	0,75	15

3°) Le bilan thyroïdien est normal

Iode thyroïdien = 6,6 μ g/100 ml
 13 (fixé sur résine) = 30,3 %
 ITL = 5,9

4°) L'exploration cortico-surrénalienne

Les corticoïdes urinaires sont dosés à deux reprises par la méthode Norymberski Appleby Few. Les résultats sont dans les limites normales.

AGE	17 cétostéroïdes	Corticoïdes Cétogéniques en C 17
11 ans 8/12	3 mg/24h	5,8 mg/24h
14 ans 7/12	5,5 mg/24h	8,4 mg/24h

5°) Les hormones hypophysaires

Au cours du test à la T.R.H. pratiqué à 14 ans 7/12, T.S.H. répond normalement.

temps	T.S.H. plasmatique (μ U/ml)
- 20'	8
- 10'	6
+ 10'	13
+ 20'	10
+ 30'	13
+ 45'	13
+ 60'	11

L'hormone de croissance (H.G.H.) dosée au cours de l'H.G.P. répond tardivement à la stimulation et aux limites inférieures de la normale.

Temps '	Glycémies g/l	H.G.H. ng/ml
0	0,62	0,5
15	1,20	0,5
30	0,77	0,5
45	0,89	0,5
60	1,32	0,5
90	1,05	0,5
2h30	1,04	0,5
3h30	0,77	0,5
4h	0,75	3

6°) L'axe Hypothalamo-Hypophyso- Gonadique

a) La testostérone, F.S.H. et LH sont dosées après clomifène ou loin de toute stimulation. Les tableaux ci dessous rassemblent les résultats de façon chronologique.

Date	Age	Condition	Testo (ng/100ml)
6/7/72	14 ans 9/12	R.A.S.	41
3/1/73	15 ans 3/12	R.A.S.	87

b) En mars 1973, un premier test au clomifène est réalisé
(1 cp de 50 mg/ jour du 7/3/73 au 26/3/73 inclus)

Date	Age	Conditions	Testo- stérone ng/100ml	F.S.H. mUI/ml	L.H. mUI/ml
5/3/73	15 ans 8/12	Avant Clomifène	98	8	3
14/3/73	15 ans 8/12	Après 7 jours de clomifène	48	x	x
20/3/73	15 ans 8/12	après 14 jours de clomifène	135	x	x
28/3/73	15 ans 8/12	Après 21 jours de clomifène	196	17,6	8,2

c) Arrêt du Clomifène de Mars à Août 1973, puis nouvelle stimulation pendant 6 mois (de Août 73 à Janvier 74) : 1 comprimé de 50 mg de Clomifène pendant 10 jours chaque mois.

La Testostérone, F.S.H. et L.H sont dosées à deux reprises : après les trois premières séries et à la fin de la 6ème série.

Date	Age	Conditions	Testo ng/100ml	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
10/10/73	16 ans 2 mois	Fin de la 3ème série de clomifène	371	5,5	18,4
16/01/74	16 ans 5 mois	Fin de la 6ème série de clomifène	393	18	15,6

d) Nouvel arrêt du clomifène du 16/01/74 jusqu'en juillet 75. Au cours de ces 18 mois de "repos thérapeutique" deux séries de dosages sont effectués :

Date	Age	Conditions	Testo. ng/100ml	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
31/07/74	17 ans	Après 6 mois d'arrêt du Clomifène	306	54,3	18,8
26/06/75	17 ans 10/12	Après 18 mois d'arrêt du Clomifène	89	9	7

Commentaire :

- 1) 6 mois après l'arrêt du Clomifène, la testostérone est encore normale: 306 ng/100ml. Par contre, après 18 mois d'arrêt le taux de testostérone est revenu à des chiffres pré-pubères : 89 ng/100 ml
- 2) Le chiffre très élevé de F.S.H.: 54,3 mUI/ml, décelé après 6 mois d'arrêt du clomifène, reste sans explication hormis une erreur de laboratoire ou de manipulation des tubes.

e) Deux nouvelles séries de 10 jours de Clomifène sont alors pratiquées du 11 au 20 juillet 75 et du 11 au 20 août 75. Elles vont faire remonter la testostérone à des chiffres normaux pour l'âge.

Date	Age	Conditions	Testo. ng/100ml	F.S.H. mUI/ml	L.H. mUI/ml
11/09/75	18 ans 1/12	20 jours après la fin de la 1 ^{er} série de clomifène	302	x	x
20/09/75	18 ans 1/12	dernier jour de la prise du Clomifène de la 2 ^{ème} série.	426	x	x

f) A 18 ans 11 mois, donc 10 mois après la dernière série de clomifène le taux de base de la testostérone plasmatique est à nouveau trouvé très bas : 49 ng/100 ml.

g) A l'âge de 19 ans 3 mois, un test à la LH - RH est alors réalisé, il objective une bonne réponse de F.S.H. et L.H. avec élévation du taux de testostérone au cours de l'épreuve comme au cours de la puberté.

Le taux de base de la testostérone est cependant bas pour un adolescent de 19 ans 3 mois.

Temps (')	F.S.H. (mUI/ml)	L.H. (mUI/ml)	Testostérone (ng/100 ml)
- 15	11	6	73
0	9,5	10	
+ 10	14	45	
+ 20	24	77	
+ 30	24	65,5	
+ 45	23	53	
+ 60	22	37	
+ 90	20,5	44	
+120	20,5	28	
+180	18	13	98

En somme, ce garçon sans antécédents familiaux notables naît un mois avant terme après une grossesse troublée par une menace de fausse couche à 5 mois et un hydramnios à 7 mois. Le poids de naissance est de 3 kg. La période néo-natale est marquée par une nette hypotonie musculaire, des difficultés d'alimentation et des troubles de la régulation thermique. Le développement psycho-moteur est retardé, à l'âge de 9 ans le QI est évalué à 87.

Au cours des années d'observation, la taille varie de - 1,4 DS à - 2,7 DS/à la moyenne (-1,9 DS à 19 ans 8/12).

L'obésité oscille entre + 0,9 DS/Taille et + 3,6 DS /taille, ce maximum étant atteint à 19 ans 8/12

Des dysmorphies frappant la face et les membres complètent le tableau.

Les O.G.E. après une cure d'ectopie testiculaire bilatérale subissent un certain développement mais à 19 ans 8/12, leur taille reste inférieure à la normale pour un adulte. Les caractères sexuels secondaires sont discrets, à 19 ans 8/12, la barbe est absente, la voix encore haute.

Les examens complémentaires permettent de mettre en évidence :

- * Un hyperinsulinisme au cours de l'HGP

- * Une chute du taux de testostérone loin de toute stimulation par le clomifène. Cette constatation faite à deux reprises respectivement après 18 mois et 10 mois d'arrêt du clomifène laisse supposer un trouble de la commande hypothalamique.

OBSERVATION N° 6

=====

Nom Véronique B...Date de naissance : 8/04/1965

L'enfant est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 10 ans 6/12 en compagnie de sa soeur (observation n°7) pour bilan d'encéphalopathie familiale (service du Professeur LARBRE et du Professeur Agrégé GUIBAUD)

Antécédents =

Les parents non consanguins sont en bonne santé. Le père mesure 171 cm pour 75 kg, la mère 153 cm pour 64 kg. A la naissance de Véronique le père est âgé de 29 ans et la mère de 22 ans.

La fratrie se compose de Véronique et de Corinne (observation N°7) qui est atteinte de la même maladie.

Il existe une obésité chez la mère (64 kg pour 153 cm) ainsi que chez la grand-mère maternelle.

On note également un diabète avec obésité chez l'arrière grand-mère maternelle et chez une cousine germaine de cette dernière.

La grossesse se déroule normalement.

L'accouchement=

Il a lieu à terme, la présentation est céphalique, le cri immédiat . Cependant le nourrisson est cyanosé ce qui motive 3 jours de couveuse. Poids de naissance : 2,510 kg.

La période néo-natale

L'enfant est peu éveillé, très hypotonique et son alimentation est très difficile.

Le développement psycho-moteur

Il est retardé. L'enfant sourit à 6 mois, tient debout à 18 mois, marche à 2 ans. Elle prononce ses premiers mots à 15 mois.

Le QD est évalué à 50 à deux reprises à l'âge de 5 ans 5/12 puis à l'âge de 10 ans.

Scolarité : L'enfant actuellement (10 ans) est toujours en classe pré-scolaire.

La taille et le poids

Le retard de taille est modéré, il semble être constant depuis les premiers mois.

Par contre, l'apparition de l'excès pondéral constaté à 10 ans 6 mois est récent. Le Dr Kolher, psychiatre qui voit l'enfant chaque année, en signale le début entre 7 et 8 ans.

Age chronologique	Taille	Age statural	poids avec déviation/taille
19 mois	75 cm (-1,5 DS)	15 mois	8,9 kg (-1 DS/T)
10 ans 6 mois	129 cm (-1,6 DS)	8 ans 11 mois	29,7 kg (+1 DS/T)

Les O.G.E.

Les O.G.E. ont un aspect féminin normal. Aucun signe clinique de puberté n'est encore présent.

Le tableau dysmorphique

- Au niveau du crânio facial il existe :

- * une microcéphalie à 10 ans 6 mois PC = 47 cm (N = 52 cm)
- * une hypoplasie maxillaire
- * au repos, la bouche reste ouverte avec des incisives saillantes.
- * Un palais ogival
- * L'examen stomatologique n'objective pas de trouble de l'articulé dentaire, on note seulement une dysplasie de l'émail dentaire.

- Au niveau des Yeux

- * présence d'un strabisme convergent gauche
- * fentes palpébrales de type antimongoloïdes

- Au niveau des membres

- * un cubitus Valgus
- * des pieds plats Valgus
- * les mains sont étroites et les doigts fuselés.

- Au niveau du Rachis

Présence d'une cyphose rapportée à l'hypotonie.

L'hyperlaxité ligamentaire est toujours présente à 10 ans 6 mois.

Le reste de l'examen somatique ne présente aucune particularité.
L'examen pneumo-cardiologique (TA = 11), neurologique et abdominal est normal.

Les examens paracliniques

1°) Le bilan radiologique

- * Les radiographies du crâne F et P objectivent de très grands sinus frontaux pour l'âge. La selle turcique est normale.
- * Les radiographies du rachis confirment la cyphose dorsale.
- * Les radiographies des extrémités ne montrent pas d'anomalies.

2°) L'âge osseux

Il est en retard sur l'âge chronologique et sur l'âge statural.

Age chronologique	>	âge statural	>	âge osseux
10 ans 6 mois		8 ans 11 mois		8 ans

3°) Le F.O. objective des dépôts pigmentés fusiformes disséminés dans les deux rétines mais sans atteinte maculaire.

4°) L'E.E.G. met en évidence à l'état de veille un rythme irrégulier peu volté (6 à 7 c/s) . Il n'y a pas d'asymétrie. L'hyperpnée régularise légèrement le tracé. Il n'y a pas d'anomalies paroxystiques.

5°) Le caryotype est normal 46 XX

6°) L'examen des dermatoglyphes ne montre pas d'anomalies notables :

" Plis palmaires normaux, triradius axial en position courante, doigts effillés. Prédominance de boucles cubitales mais les boucles ne sont pas lisibles à tous les doigts".

7°) Un électromyogramme s'avère normal

Le Bilan Biologique

1°) Le ionogramme est normal

2°) Le bilan lipidique :

- Lipides totaux : 6,2 g/l
- Cholestérol : 1,82 g/l

-Triglycérides (en glycérol = 0,65 mmol/l
(en tri-oléine = 0,57 g/l

Ces trois dosages sont normaux. En revanche l'électrophorèse des lipoprotéines sériques objective une augmentation des α lipoprotéines.

α lipoprotéines = 27 (normal de 8 à 16)

Les autres fractions sont dans les limites normales.

3°) Le métabolisme des hydrates de carbone

Au cours de l'H.G.P. on observe un pic glycémique trop élevé.

Temps (')	Glycémies (g/l)	Insulinémies (μ U/ml)
0	1,08	15
15	0,92	20
30	1,47	65
45	1,79	90
60	1,79	90
90	1,28	60
2h30	1,18	62
3h30	1,10	38

4°) Le bilan thyroïdien

- Le dosage radio-immunologique de T.S.H. donne un chiffre normal : 5 μ U/ml de plasma.
- L'hormone de croissance monte bien au cours de l'H.G.P., mais le pic apparaît tôt

Temps	Glycémies (g/l)	H.G.H. (η g/ml)
0	1,08	3,5
15	0,92	0,5
30	1,47	0,5
45	1,79	0,5
60	1,79	2,5
90	1,28	10
2h30	1,18	1
3h30	1,10	2
4h	x	0,5

En somme, cette petite fille ayant des antécédents familiaux d'obésité et de diabète, naît à terme après une grossesse normale.
Poids de naissance : 2,510 kg.

La période néo-natale est marquée par une hypotonie et des difficultés d'alimentation.

Le développement psycho-moteur est très retardé.
Le Q D est évalué à 50 à 10 ans.

Le retard de taille est de -1,6 DS/Moyenne
L'excès pondéral est modéré : + 1 DS/taille

Un syndrome dysmorphique de la face, des yeux, et des membres complète le tableau.

Les examens paracliniques et biologiques mettent en évidence un retard de l'âge osseux, la présence de grands sinus frontaux, un fond d'oeil anormal (dépôts rétiens pigmentés et fusiformes), une réponse glycémique trop élevée au cours de l'H.G.P., des α lipoprotéines également élevées, enfin un E.E.G. présentant des irrégularités.

OBSERVATION N° 7

=====

Nom Corinne B...Date de naissance : 15/10/1968Sexe : Féminin

L'enfant est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 7 ans en compagnie de sa soeur (observation n°6) pour le bilan d'encéphalopathie familiale (service du Professeur LARBRE et du Professeur Agrégé GUIBAUD)

Les antécédents héréditaires et collatéraux sont les mêmes que ceux de l'observation précédente.

La grossesse : elle se déroule normalement.

L'accouchement a lieu à terme. La présentation est céphalique, le cri immédiat.

Le poids de naissance est de 2,480 kg

La période néo-natale se déroule sans incident, en particulier on ne signale pas d'hypotonie musculaire.

Le développement psycho-moteur est retardé. Corinne sourit à 1 mois tient debout à 15 mois et marche à 20 mois. Les premiers mots sont prononcés à 1 an.

Son Q D est évalué entre 40 et 50 à l'âge de 5 ans par le même praticien que pour sa soeur (Dr. Kolher).

Scolarité : à l'âge de 7 ans, l'enfant est toujours dans une classe maternelle.

La taille et le poids

- Nous ne possédons qu'un seul repère de taille chiffré : à l'âge de 7 ans l'enfant mesure 117 cm, soit -0,2 DS/moyenne. Donc il existe pas de retard de taille.

- Les poids antérieurs à l'hospitalisation ne sont pas connus mais à 7 ans pour une taille de 117 cm, Corinne pèse 24,900 kg, soit +1,7 DS/taille, ce qui objective une obésité modérée. Le début de cet excès pondéral est signalé par le Dr Kolher entre 5 et 6 ans.

Les O.G.E.

Les O.G.E. ont un aspect féminin normal. Aucun signe clinique de puberté n'est encore présent.

Le Tableau Dysmorphique

- Au niveau crânio-facial, il existe :

- * une microcéphalie : PC = 47,5 cm (normal pour la taille = 51,3 cm $\pm 1,3$ soit -2,9 DS/moyenne).
- * Des troubles de l'articulé dentaire avec évolution vers le prognathisme mandibulaire et la rotation mandibulaire postérieure
- * Une dystrophie de l'émail dentaire.
- * Un palais ogival.

- Au niveau des yeux :

Les fentes palpébrales sont de type antimongoloïde mais aucune autre anomalie n'est décelée.

- Au niveau des membres il existe :

- * Une coxa Valga bilatérale.
- * un genu valgum avec distance inter-malléolaire de 6 cm.
- * une acromicrie des orteils
- * des doigts fuselés
- * des pieds plats valgus.

- Au niveau du rachis

Il existe une cyphose dorsale.

- L'hyperlaxité ligamentaire n'est pas notée (ce qui la différencie de sa soeur).

Le reste de l'examen somatique, pneumo-cardiologique (TA = 10), neurologique et abdominal est normal.

Les examens paracliniques

1°) Le bilan radiologique

- * Les radiographies du crâne F et P montrent de grands sinus frontaux.
- * Les radiographies des pieds confirment le valgus.
- * Celles du rachis confirment la cyphose dorsale
- * Les clichés des hanches objectivent la coxa-valga.

2°) L'Age Osseux

Il est retardé :

Age Chronologique	>	Age Statural	>	Age Osseux
84 mois		82 mois		50 mois $\pm$ 12,7

3°) Le F.O.

Il est normal (nouvelle différence avec Véronique sa soeur).

4°) L'E.E.G. objective un rythme irrégulier peu volté à 6 - 7 c/s symétrique. Quelques bouffées de rythme en arceau sont observées dans les régions antérieures. La S.L.I. est sans effet. Aucune anomalie paroxystique.

5°) Le caryotype est normal 46 XX

6°) Les dermatoglyphes :

"Présence d'un pseudo pli palmaire unique bilatéral. Le triradius axial est en position courante. Les figures digitales sont assez uniformes"

7°) L'électromyogramme est normal .

Le bilan biologique

1°) Le ionogramme est normal

2°) Le bilan lipidique

Les triglycérides (en glycérol = 1,14 m mol/l) sont dans les limites normales.
(en tri-oléine = 1,01 m mol/l)

Par contre, comme chez sa soeur, on note des α lipoprotéines élevées à l'électrophorèse des lipoprotéines = 28 (normal de 8 à 16).

3°) Le métabolisme des hydrates de carbone

L'H.G.P. donne des résultats normaux.

Temps	Glycémies (g/l)	Insulinémies (μ U/ml)
0	0,95	17
15	1,12	41
30	1,32	41
45	1,07	58
60	1,40	55
90	0,89	19
150	1,22	29
210	1,04	25
240	0,80	8,5

4°) Le bilan thyroïdien est normal

P.B.I.	= 7,1 μ g/100 ml
T4	= 6,4 μ g/100 ml
T3	= 34 % sur résine
T4 libre	= 6,6 μ g/100 ml

5°) Les hormones hypophysaires

Seule T.S.H. a été dosée dans le plasma, elle est inférieure à 2 μ U/ml

En somme, cette petite fille, soeur cadette de la précédente, naît à terme après une grossesse normale. La période néo-natale se déroule sans problème majeur. Cependant le développement psycho-moteur est très retardé et le Q D est évalué entre 40 et 50 % à l'âge de 5 ans (il est comparable à celui de son aînée).

Contrairement à tous les enfants décrits précédemment, Corinne présente une taille normale. Son excès pondéral + 1,7 DS/Taille reste modéré.

Un syndrome dysmorphique de la face, des yeux et des membres complète le tableau. L'articulé dentaire est anormal, évoluant vers le prognathisme mandibulaire et la rotation mandibulaire postérieure. L'émail dentaire est dystrophique.

Les examens paracliniques objectivent un retard de l'âge osseux de 2 ans, de grands sinus frontaux et des α lipoprotéines élevées : 28 (normaux de 8 à 16).

Les 7 observations rapportées présentent chacune des traits qui rapprochent ces enfants de ceux décrits par COHEN :

	CAS DE COHEN			CAS PERSONNELS						
	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7
Hypotonie néo-natale	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Retard psycho-moteur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obésité retardée	+	+	+	-	+	-	?	+	+	+
<u>ANOMALIES CRANIO-FACIALES</u>										
- Microcéphalie	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
- Hypoplasie maxillaire	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
- Palais Ogival	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-
- Bouche ouverte sur incisives saillantes	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-
<u>ANOMALIES DE L'OEIL</u>										
- Rétine mottelée	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
- Strabisme	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-
- Fente antimongoloïde	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
<u>ANOMALIES DES MEMBRES</u>										
- Pieds et mains étroits	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
- Genu Valgum	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
- Hyperlaxité ligamentaire	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Il faut de plus souligner que l'Hypoplasie des O.G.E. est présente chez tous les garçons du groupe.

CHAPITRE III
DESCRIPTION DU
SYNDROME DE COHEN

Généralités

- Les 10 sujets observés sont de race blanche.
- Aucun sexe ne prédomine puisque nous trouvons 5 filles et 5 garçons.

Antécédents

- Aucune consanguinité n'existe chez les 8 couples de parents.
- L'âge des parents à la naissance des enfants n'est connu que pour les 6 couples que nous avons observés :

	obs N°1	Obs N°2	Obs N°3	Obs N°4	Obs N°5	Obs N°6 et 7
Mère	33 ans	33 ans	31 ans	22 ans	41 ans	22 et 25 ans
Père	33 ans	35 ans	30 ans	22 ans	39 ans	29 et 32 ans

Le tableau ci dessus ne permet aucune conclusion. L'âge des parents n'est avancé que dans la seule observation n°5.

- 6 des sujets sur 10 sont seuls atteints dans la fratrie.
- Toutes les fratries observées comprennent un ou plusieurs enfants normaux (sauf pour le cas n°6 et 7)
- Il existe deux observations familiales (cas n°1 et n°2 de Cohen et nos observations n°6 et n°7).
- Il existe des antécédents d'obésité ou de diabète dans 4 familles sur les 6 (observations n°3, n°5 et n°6 et 7)

La grossesse

- Pour les 3 cas de Cohen, la grossesse est marquée par une faible activité foetale. Des vomissements très importants sont rapportés pour ses cas n°1 et n°2.
- Par contre sur les 7 observations personnelles une seule grossesse est perturbée, celle de l'observation n°5 (menace de fausse couche à 5 mois et hydramnios à 7 mois).

L'Accouchement

1°) La durée de la grossesse

- * 7 grossesses sur 10 ont eu une durée normale (40 semaines ± 1)
- * 3 sont prématurées :
 - . cas n° 3 de Cohen : 34 semaines
 - . Observation n°2 : 37 semaines
 - . Observation n°3 : 36 semaines

2°) Etat des enfants à la naissance

- * le cri est absent ou différé pour nos observations n°1, N°3, N°4 et N°5
- * une cyanose est notée dans nos observations n°4 et n°6.

3°) Les poids de naissance

Durée de gestation : N = 40 semaines ± 1

	Durée de la grossesse	Poids de naissance	DéviatiOn/à la moyenne de la population pour le temps de gestation
Cas 1	N	2,800 kg	- 1 DS
Cas 2	N	3 kg	- 0,9 DS
Cas 3	34 semaines	2,100 kg	+ 0,1 DS
Obs 1	N	2,800 kg	- 1 DS
Obs 2	37 semaines	2,380 kg	- 1,2 DS
Obs 3	N	2,900 kg	- 0,8 DS
Obs 4	N	2,750 kg	- 1,5 DS
Obs 5	36 semaines	3 kg	+ 1 DS
Obs 6	N	2,510 kg	- 1,6 DS
Obs 7	N	2,450 kg	- 1,7 DS

8 fois sur 10, donc, le poids de naissance est inférieur à la moyenne statistique de la population mais l'écart des 2 DS n'est jamais dépassé.

La période Néo-natale

- L'hypotonie musculaire est retrouvée de façon certaine 8 fois sur 10
- Les difficultés d'alimentation sont signalées 6 fois sur 10.

Le développement psycho-moteur

- Nous possédons peu de renseignements sur les 3 cas de Cohen, l'auteur signale sans détailler un retard psycho-moteur. Le seul critère de comparaison que nous possédons est le QI chiffré :

Cas n°1 :	QI = 30
Cas n°2 :	QI = 33
cas n°3 :	QI = 70

- Pour ce qui concerne nos 7 observations, le tableau ci dessous compare les données que nous possédons :

	Obs N°1	Obs N°2	Obs N°3	Obs N°4	Obs N°5	Obs N°6	Obs N°7
1er sourire						6 mois	1 mois
TIENT sa tête	6 mois			1 an	5 mois		
tient assis	1 an				1 an		
tient debout		15 mois				18 mois	15 mois
marche	2 ans $\frac{1}{2}$	17 mois $\frac{1}{2}$	3 ans	3 ans $\frac{1}{2}$	17 mois	2 ans	20 mois
les 1ers mots	2 ans	2 ans	18 mois	18 mois	3 ans	15 mois	12 mois
QI ou QD	QD = 60	QI = 70 à 80	QI = 67	QD = 50	QI = 87	QD = 50	QD = 40 à 50

Pour chacun de ces enfants un retard dans les étapes du développement psycho-moteur est constaté puis confirmé par un QI ou un QD inférieur à la normale.

La taille et le poids

	Déviatiion de Taille/moyenne	Déviatiion de poids/normale pour taille	Début de l'obésité
Cas 1	- 0,5 DS	+ 1,8 DS	9 ans
Cas 2	- 2 DS	+ 1,8 DS	11 ans
Cas 3	- 0,5 DS	+ 3,2 DS	entre 5 et 6 ans
Obs 1	- 1 DS	+ 3 à + 4,8 DS	Avant 3 ans 5/12
Obs 2	- 2,5 DS	+ 1,4 à +2,9 DS	vers 7 ans
Obs 3	- 2 DS	+ 4 DS	18 mois
Obs 4	- 2 DS	+ 2,5 DS	?
Obs 5	- 2 DS	+ 3,6 DS	Vers 5 ans
Obs 6	- 1,6 DS	+ 1 DS	Entre 7 et 8 ans
Obs 7	- 0,2 DS	+ 1,7 DS	Entre 5 et 6 ans

Ce tableau permet d'observer que ces 10 sujets ont une taille inférieure à la moyenne de la population. Mais 5 sur 10 seulement égalent ou dépassent - 2 DS/moyenne.

Un excès pondéral est observé chez tous les enfants et 6 sujets sur 10 ont un poids dépassant + 2 DS par rapport à la moyenne pour la taille

Enfin, le début de l'obésité se situe 7 fois sur 10 à 5 ans et au delà.

Les O.G.E., La puberté

1°) Les garçons

Tous les garçons étudiés présentent une hypoplasie des OGE. L'ectopie testiculaire est également presque constante seul notre cas n°2 n'en présente pas.

Deux garçons sur cinq seulement ont nettement dépassé l'âge normal de la puberté:

- Le cas N°2 de Cohen qui a 15 ans, ne présente aucun signe clinique de puberté

- Notre observation n°5 suivie jusqu'à 19 ans 8 mois et chez lequel nous avons décrit une puberté traînante et incomplète. L'influence des tests au clomifène dans le déclenchement et la progression de cette puberté est difficile à évaluer.

2°) Les filles

Le cas n°1 de Cohen seule adulte étudiée, a des O.G.E. normaux. Ses premières règles apparaissent à 16 ans. Les menstruations suivantes sont irrégulières.

Les autres filles observées (cas n°3 de Cohen et nos observations n°3, n°6 et n°7) ne sont pas pubères. La plus âgée ayant 12 ans 8 mois, il est impossible d'en tirer des conclusions.

Le Tableau Dysmorphique.

Pour plus de clarté, nous reprenons les termes du tableau récapitulatif de Cohen.

Les dysmorphies les plus citées sont :

1°) L'étroitesse des extrémités	)	
L'hyperlaxité ligamentaire	)	9 fois sur 10
Le genu Valgum	)	
2°) L'hypoplasie maxillaire	)	
Le palais ogival	)	8 fois sur 10
3°) Le philtrum court	)	7 fois sur 10
4°) Le strabisme	)	
Le cubitus valgus	)	6 fois sur 10
5°) Les incisives proéminentes	)	
Les dysplasies de l'émail dentaire	)	5 fois sur 10
Les fentes palpébrales de type antimongoloïde	)	
6°) La microcéphalie	)	
Le rétrognathisme inférieur	)	4 fois sur 10
La sécheresse des muqueuses et des lèvres	)	
7°) L'aspect de rétine "mottelée"	)	3 fois sur 10
La cyphose	)	
8°) Le trouble de l'articulé dentaire de type Classe II	)	
division 1	)	2 fois sur 10
Les troubles de la régulation thermique	)	

Les Téguments

Cohen ne fait mention d'aucune particularité. Pour notre part, nous avons observé à trois reprises un réseau veineux thoraco-abdominal très développé (observations n°1, n°3 et n°4).

Les examens paracliniques

Cohen a pratiqué peu d'examens, il signale seulement :

- Un F.O. très particulier chez ses cas n°1 et n°2 avec des dépôts rétinien pigmentés, aspect qu'il baptise "Rétine mottelée".
- L'E.E.G. pratiqué pour son cas n°3, est perturbé : pointes ondes et décharges en salves diffuses.

Pour ce qui concerne nos sept observations :

1°) Des bilans radiologiques, nous retiendrons la présence de sinus frontaux ou sphénoïdes exagérément développés pour l'âge (3 fois sur 7, Observations n°4, n°6 et n°7).

Le cas n°4 présente de plus , de petites anomalies rénales (duplications urétérales à G et seulement deux groupes caliciels à D).

2°) Les âges osseux

Le tableau récapitulatif ci dessous montre :

- a - que l'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique et à l'âge statural 3 fois sur 7 (cas n°1, n°6 et n°7).
- b - qu'il est situé entre l'âge chronologique et l'âge statural à deux reprises (cas n°4 et n°5).
- c - qu'il est superposable à l'âge chronologique pour le cas n°2 et n°3.

	:âge chronologique		âge osseux		âge statural
Cas 1	100 mois	>	72 mois	<	90 mois
Cas 2	138 mois	≈	130 mois ⁺ 12	>	96 mois
Cas 3	129 mois	≈	123 mois ⁺ 11	>	104 mois
Cas 4	100 mois	>	82,4 mois ⁺ 14,2	>	69 mois
Cas 5	194 mois	>	168 mois	>	161 mois
Cas 6	126 mois	>	96 mois	<	107 mois
Cas 7	84 mois	>	50 mois ⁺ 12,7	<	82 mois

3°) Le F.O. est normal 6 fois sur 7

Nous retrouvons en effet, chez notre cas n°6, un aspect identique aux cas n°1 et n°2 de Cohen, avec une rétine parsemée de dépôts pigmentés réunis en amas que Cohen désigne par le terme imagé de "Rétine Mottelée".

Il faut souligner que les 3 sujets porteurs de cette "Rétine mottelée" font partie des deux observations familiales signalées.

4°) L'E.E.G. a été pratiqué 6 fois sur 7

- Il est normal chez les cas n°1 n°3 et n°5.

- Il est perturbé pour nos cas n°2, n°6 et n°7, chez lesquels nous retrouvons à chaque fois les notions de rythme irrégulier, peu volté symétrique sans anomalie paroxystique.

5°) L'E.R.G. n'a été pratiqué que 4 fois sur 7

- Il est normal pour nos cas n°1 et n°3

- Il est ininterprétable par manque de coopération dans le cas n°2

- Il est anormal chez le cas n°4 avec une réponse au stimuli blanc d'amplitude réduite (inférieur à 80 mV) et une réponse nulle au stimuli rouge.

6°) Les Caryotypes sont normaux 7 fois sur 7

7°) Les dermatoglyphes

Etudiés pour quatre enfants (Dr CRESSENS), ils ne montrent pas d'aspect d'ensemble:

(Voir tableau page suivante)

	Cas n°1	Cas N°3	Cas n°6	Cas n°7
Plis Palmaires	N	N	Pseudo pli palmaire unique bilatéral	N
Triradius axial	T à G T à D	T	T	T
Indice de Transversalité	20	25	23	23
Figure Hypo - Thénarienne	boucle orientée vers le centre de la main D	Même figure que précédente des 2 côtés	Pas de figure particulière	Pas de figure particulière
Pelote	Espace 7 à G Espace 9 à D	7 des 2 côtés	7 des 2 côtés	7 des 2 côtés
Distance a - b	86	85	- 84	Illisible eczéma
Figures Pulpaires	5 boucles cubitales 5 tourbillons	7 boucles cubitales 3 tourbillons	9 boucles cubitales 1 b. radiale	? (lésions ++)
Compte total de stries	145	150	incomptable	incomptable
Autres	Clinodactylie des 4e et 5e doigts			

Commentaires

On constate :

- Une morphologie générale de la main : main étroite et doigts en fuseau chez le cas n°1 ; une certaine acromicrie chez le cas n°6 ; des doigts en fuseau chez le cas n°7.

- Plis palmaires : normaux chez les cas n°1, 3 et 7. Pseudo pli palmaire unique chez le cas n°6.

- Triradius axial : en position basse, courante le plus souvent en position intermédiaire, t', sur une main.

- Une orientation générale des stries plutôt verticale.

- Une distance a - b dans les limites de la normale.
- Une présence de figures hypothénarienne à type de boucle orientée vers le centre de la main, chez 2 enfants sur 4 (assez fréquent dans la population générale).
- Des figures digitales sans grandes particularités (sous réserve que l'interprétation n'est pas complète chez les enfants de notre observation familiale (cas n°6 et 7) du fait de lésions cutanées.
- Une clinodactylie des 4e et 5e doigts chez une enfant.

Conclusion

Ces dermatoglyphes ne montrent que peu de particularités. Il existe quelques aspects particuliers mais qui sont propres à tel ou tel enfant : pas d'aspect d'ensemble.

8°) La biopsie testiculaire

Pratiquée à deux reprises (cas n°1 et n°4), elle a montré chaque fois un aspect infantile et dysgénétique avec des tubes séminifères petits, peu contournés, bordés de cellules indifférenciées et l'absence de spermatogonies. De plus, aucune cellule de Leydig n'est observée dans le tissu interstitiel.

Pour l'anatomo-pathologiste, le pronostic fonctionnel de ces testicules est défavorable.

Le Bilan Biologique

Cohen dans sa publication ne mentionne aucune exploration biologique, en particulier aucun dosage endocrinien.

Pour ce qui concerne nos sept observations, nous avons noté les résultats suivants :

1°) Les ionogrammes sont normaux

2°) Les bilans lipidiques

- Le Cholestérol est aux limites supérieures de la normale dans deux observations sur sept:

à 3 ans 5 mois, le cas n°1.....Cholestérol = 2,36 g/l

à 8 ans 4 mois, le cas n°4.....Cholestérol = 2,38 g/l

(normales = 1,6 g à 2,3 g)

- Les α lipoprotéines sont aussi trouvées élevées lors de quatre électrophorèses sur quatre pratiquées.(cas n°2, n°4, n°6 et n°7).

3°) Le métabolisme des hydrates de carbone

4 fois sur 7 l'H.G.P. pratiquée objective une hyperinsulinémie (cas n°1, n°2, n°3 et n°5) .

De plus, dans l'observation de notre cas n°6, la réponse Glycémique est trop importante : 1,79 g/l. Elle est normale dans l'observation n°7.

4°) Le bilan thyroïdien est constamment normal (7 fois sur 7).

5°) L'exploration cortico-surrénalienne a été pratiquée chez 5 enfants:

- Les corticoïdes cétogéniques en C 17 sont élevés dans notre cas n°2 = 18,3 mg/24h (normal de 1 à 12 mg).

- Le cortisol libre est élevé chez le cas n°3 : 61 ng/24 h (normal = 5,5 à 11,2 ng). Les résultats s'inscrivent dans la normale pour les autres cas.

6°) Les hormones hypophysaires

a - L'hormone de croissance a été dosée chez 6 enfants (cas n°1, n°2, n°3, n°4, n°5 et n°6) au cours de l'H.G.P. ou après stimulation par l'arginine-insuline ou glucagon-propanolol.

Aucun déficit n'a été mis en évidence.

b - I.S.H. : 2 tests à la T.S.H. ont été pratiqués (cas n°3 et n°5) La réponse est normale dans le cas n°5, à la limite de la normale dans le cas n°3.

c - L'A.C.I.H. a été dosé une seule fois (cas n°3), il est normal

d - La Prolactine a été dosée une fois (cas n°1, elle est normale.

7°) L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

a) Les taux de base

Chez nos 4 garçons, nous avons dosé la testostérone, F.S.H. et L.H.

F.S.H. et L.H. ont été dosés également pour l'une des filles (cas n°3).

Tous ces dosages statiques ont donné des résultats dans les limites de la normale pour les cas 1, 2, 3 et 4 (sujets prépubères).

Par contre pour le cas n°5, il faut dès maintenant signaler certains des taux de testostérone bas, loin des stimulations par le clomifène. (voir paragraphe suivant : "Explorations dynamiques")

b) Les Explorations dynamiques

- Un test aux H.C.G. a été pratiqué pour les cas n°1 et n°4 ; ils ont montré une réponse faible de la gonade ; en effet, la testostérone monte respectivement à 228 ng/100 ml et 303 ng/100 ml.

Ces résultats concordent avec l'aspect dysgénétique du testicule à l'examen histologique.

- DANS le cas n°5, les conclusions que nous pouvons tirer des divers tests au Clomifène semblent orienter non pas vers un dysfonctionnement gonadique ou hypophysaire mais vers un problème de maturation hypothalamique.

En effet :

* Les gonades fonctionnent bien : sous Clomifène la testostérone monte bien jusqu'à 426 ng/100 ml

* Le test à la L.H. - R.H. objective une bonne réponse hypophysaire, F.S.H. passe de 11 à 24 mUI/ml et LH de 6 à 77 mUI/ml.

* Mais surtout, à deux reprises, lors de longues interruptions du Clomifène (d'abord de 18 mois, puis de 10 mois), nous avons noté une chute brutale du taux de testostérone :

- . La première fois de 393 à 89 ng/100 ml
- . La seconde fois de 426 à 49 ng/100 ml.

Le Syndrome de Cohen

Il peut donc se résumer ainsi :

- Les parents sont normaux non consanguins
- L'affection peut être familiale (cas n°1 et 2 de Cohen et nos observations n°6 et 7).
- La grossesse est normale pour la plupart de nos observations, mais Cohen signale constamment la diminution des mouvements foetaux.
- La période néo-natale est marquée par une hypotonie musculaire souvent importante et des difficultés à type d'anorexie et d'adynamie.
- Le développement psycho-moteur est constamment retardé
- Le retard de taille est fréquent (-1,6 DS à -2,5 DS), il manque pour les cas n°1 et n°3 de Cohen et notre cas n°7.
- L'excès pondéral est constant mais très variable, il dépasse 6 fois sur 10 les 2 DS et s'installe le plus souvent après 5 ans.
- Les garçons présentent tous une hypoplasie des O.G.E. et l'ectopie testiculaire est très fréquente. La seule puberté observée (notre cas n°5) est incomplète.

Tous ces sujets présentent de plus un syndrome dysmorphique touchant la région crânio-faciale, les yeux, les membres et quelquefois le rachis.

Les examens paracliniques et biologiques que nous avons pratiqués ne nous ont pas permis de déceler d'anomalies constantes chez tous les sujets.

Certains résultats obtenus méritent cependant d'être retenus car ils seront repris plus loin lors de la discussion étiologique et physiopathologique.

a - Le F.O. chez 3 des 4 cas familiaux objective un aspect non encore décrit de "Rétine mottelée".

b - L'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique 5 fois sur 7.

c - Au cours de 4 électrophorèses des lipoprotéïnes, nous avons à 4 reprises trouvé des α lipoprotéïnes élevées.

d- Au cours de l'H.G.P. un hyper-insulinisme est décelé 4 fois sur 7

e - Enfin et surtout les 3 explorations du gonodostat que nous pouvons comparer ont donné des résultats discordants.

En effet, si pour les cas n°1 et n°4, la biopsie testiculaire et les tests à l'H.C.G. orientent vers un dysfonctionnement testiculaire, par contre, pour le cas n°5, les résultats des différents tests au clomifène orienteraient plutôt vers une immaturité hypothalamique.

CHAPITRE IV

DISCUSSION DU CADRE NOSOLOGIQUE

Plusieurs syndromes déjà décrits dans la littérature s'apparentent au tableau que nous venons de dégager à partir de ces 10 observations.

A - Le syndrome de SMITH-LEMLI-OPTIZ (27)

- Comme le syndrome de Cohen, il réunit un retard de taille, une déficience mentale, une microcéphalie, un hypogénitalisme et un tableau dysmorphique. De plus son caractère familial est bien établi.

- Par contre la notion d'hypotonie néo-natale et l'obésité manque tandis que la pathologie gastro-intestinale est au premier plan avec une grande fréquence de sténoses du pylore.

B - Le Syndrome d'AARSTOG (1)

- Cette affection familiale réunit une petite taille, un retard de l'âge osseux, des dysmorphies de la face et un aspect génital hypoplasique très particulier avec ectopie testiculaire, scrotum bifide et une peau scrotale enroulée autour de la base du pénis.

- Par contre contrairement au syndrome de Cohen, on ne retrouve ni hypotonie néo-natale, ni obésité et l'intelligence est normale.

C - Le Syndrome de LAURENCE-MOON-BIELD (19)

C'est aussi un "voisin" du syndrome de Cohen, comme lui il comprend :

Un retard mental, une obésité, une petite taille et un syndrome dysmorphique. Cependant, c'est la présence d'une rétinite pigmentaire ou une altération précoce de l'E.R.G. associée ou non à une polydactylie qui affirmera le syndrome.

D - Le Syndrome de PRADER-LABHART-WILLI (P.L.W.)

Cohen le différencie nettement, mais sans explication de la nouvelle entité nosologique qu'il propose.

Il nous apparaît au contraire que les deux tableaux sont très proches.

Ainsi, si nous reprenons, par exemple, les critères exigés par Hall(13) pour insérer les malades dans sa synthèse de 32 cas de P.L.W. , qui sont :

- L'hypotonie durant l'enfance
- l'obésité
- le tableau dysmorphique
- l'hypogonadisme chez les garçons
- les pieds et les mains étroits
- la déficience mentale.

Nous constatons que 8 des 10 sujets observés par Cohen et nous-mêmes, peuvent s'insérer dans ce cadre.

Il nous paraît donc nécessaire à ce stade de la discussion de définir précisément le syndrome de Prader-Labhart-Willi.

C'est en 1956 que paraît l'article princeps sous la signature de ces trois auteurs Suisses. Il s'agit d'une synthèse de 9 observations. Aucun renseignement n'est donné sur les grossesses et les accouchements des 9 sujets.

Le Syndrome est défini par les caractères suivants :

- Hypotonie durant la période néo-natale
- Obésité débutant vers 2 ans lorsque cesse l'hypotonie.
- Retard psycho-moteur
- Oligophrénie
- Retard de taille (importance non précisée)
- Chez les garçons : hypoplasie scrotale et cryptorchidie.
- Des dysmorphies discrètes sont évoquées mais ne sont pas décrites en détail.
- La puberté (2 cas en ont atteint l'âge) est retardée et incomplète.

Les auteurs émettaient l'hypothèse d'un trouble hypothalamique.

A la suite de Prader-Labhart et Willi, de nombreux auteurs publient des cas analogues (150 environ depuis 1956).

Nous avons repris et analysé 62 observations de P.L.W. de la littérature ; en voici la synthèse :

(3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 29, 30, 35.)

Le sexe : Sur 62 sujets, nous trouvons 40 garçons et 22 filles.

Les familles :

- Sur les 62 couples, on ne trouve qu'un seul cas de consanguinité : GABILAN (11).

- L'âge des parents à la naissance n'est connu que pour 23 couples : 1/4 seulement ont dépassé 35 ans.

- Dans les antécédents familiaux, le diabète est cité 5 fois sur 62, l'obésité 4 fois sur 62, un retard mental 3 fois sur 62.

- Nous avons retrouvé 2 observations familiales : GABILAN (11) et JANCAR (17).

Les grossesses

- Les incidents :

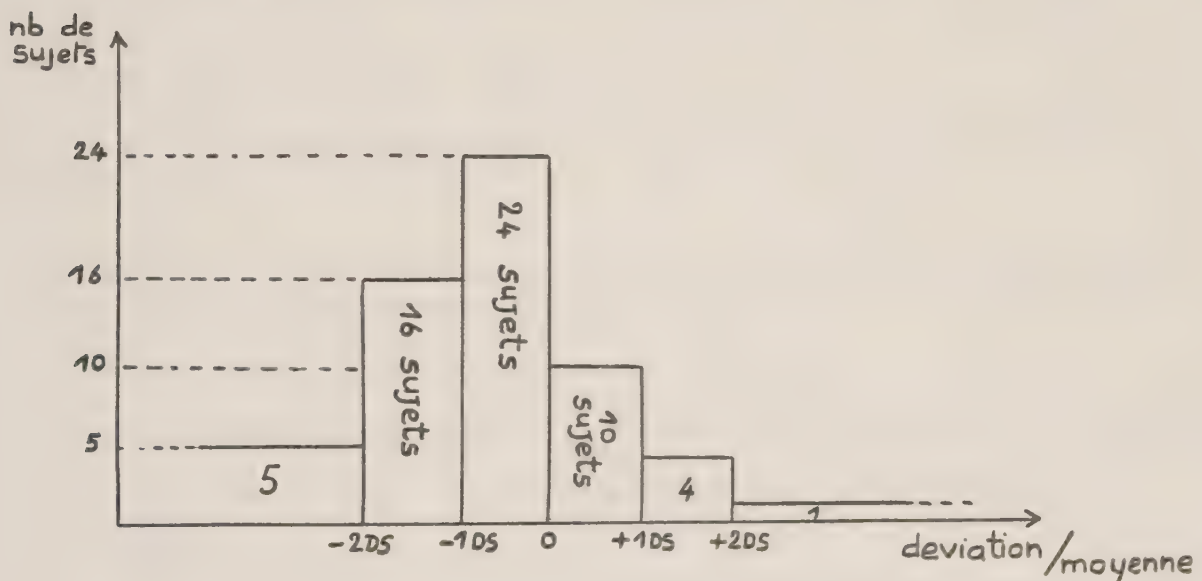
- * Grossesses normales apparemment : 33 fois sur 62 soit ≈ 53 %
- * Diminution de l'activité foetale: 23 fois sur 62 soit ≈ 37 %
- * Hémorragies génitales : 7 fois sur 62 soit ≈ 11 %

- Durée de gestation :

- * Normales : 37 fois sur 62 soit ≈ 59 %
- * Terme dépassé : 18 fois sur 62 soit ≈ 29 %
- * Avant terme : 8 fois sur 62 soit ≈ 12 %
- * 9 sièges : : : : : soit ≈ 15 %

Les poids de naissance

Estimés par rapport à la moyenne, en fonction du temps de gestation



(Entre 0 et - 2 DS : 40 sujets soit ≈ 66 %

(Entre - 2 DS et au delà : 5 sujets soit ≈ 8 %

Poids de naissance supérieur à la moyenne : 15 sujets soit ≈ 23 %

L'hypotonie durant la période néo-natale est presque constamment citée (90 % des cas).

Dans certaines observations, le mot hypotonie n'est pas employé, mais on retrouve la notion d'enfant trop sage et de mouvements spontanés réduits.

Le retard psycho-moteur est constant en particulier la station debout, la marche et le langage sont toujours acquis avec retard. Par exemple, 90 % de ces enfants acquièrent la marche entre 2 et 4 ans. Les QI sont très variables : de 12 à 88.

L'hypoplasie des O.G.E. est aussi une constante chez les garçons. Seuls 4 sujets sur 41 font exception, mais présentent par ailleurs tous les quatre une ectopie testiculaire.

L'ectopie testiculaire est très fréquente : 30 cas sur 41 soit $\approx 73\%$ des garçons.

Les O.G.E. et la puberté sont rarement évoqués dans les 22 observations des filles que nous avons repris. Il faut noter :

- 1 sujet réglé depuis l'âge de 12 ans $\frac{1}{2}$ sans incidents GABILAN - ROYER (11) cas n°1 .

- 3 cas d'aménorrhée primaire à 17 ans RIDLER (30.), à 15 ans JANCAR (17), à 13 ans $\frac{1}{2}$ GABILAN (11).

- 2 cas de puberté suivie de règles irrégulières LAURANCE (21) et JANCAR (17).

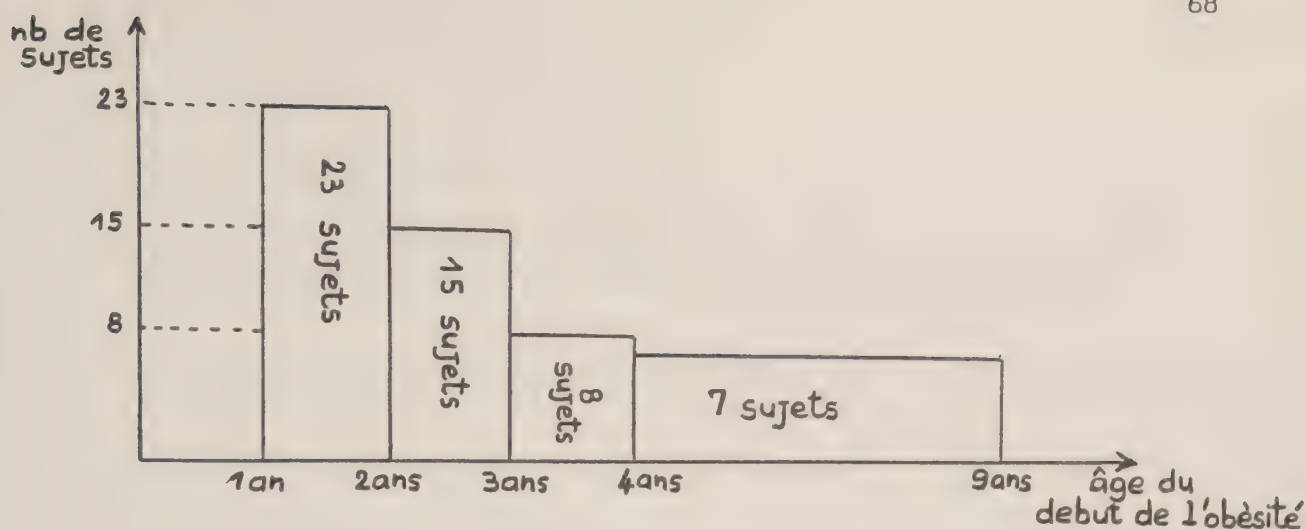
L'Obésité est extrêmement fréquente; Nous possédons des données chiffrées pour 57 des 62 sujets rassemblés :

- Poids normal pour 2 sujets sur 57 soit $\approx 3\%$

- Poids compris entre +1DS/T et 1,6DS/T chez 9 sujets sur 57 soit $\approx 16\%$

- Poids compris entre +1,8DS/T et +13DS/T pour 46 sujets sur 57 soit $\approx 81\%$.

Ces obésités apparaissent pour la majorité des cas avant 4 ans. Sur ces 53 sujets, dont nous connaissons l'âge du début de l'obésité, 46, c'est à dire 87 %, la voient apparaître avant 4 ans. (voir tableau page suivante)



Le retard de taille est moins fréquent que l'obésité.

- 23 sujets sur 57, soit 23 %, ont une taille normale
- 18 sujets sur 57, soit 31 %, ont une taille située entre -0,5 et -2 DS/Moyenne.
- 26 sujets sur 57 soit 46 % ont un retard de taille supérieure à -2DS /moyenne.

Les dysmorphies signalées sont très variées par ordre d'importance, on retrouve :

- 1) Caries et trouble de l'émail dentaire 34 fois sur 62
- 2) Pieds et mains étroits : 28 fois sur 62
- 3) Genu-Valgum 25 fois sur 62
- 4) Strabisme 14 fois sur 62
- 5) Palais ogival 12 fois sur 62
- 6) Lordose ou scoliose lombaire 10 fois sur 62
- 7) Les fentes palpébrales de type mongoloïde 9 fois sur 62
- 8) Hyperlaxité ligamentaire 7 fois sur 62
- 9) Micrognathisme et rétrognathisme 5 fois sur 62
- 10) Microcéphalie 4 fois sur 62
- 11) Syndactylies 2 fois sur 62

Les examens paracliniques et biologiques pratiqués sur ces 62 sujets sont rares. Nous devons signaler cependant :

- Un diabète patent ou un état pré-diabétique 10 fois sur 62
- Un retard de l'âge osseux 13 fois sur 62
- Des perturbations de l'E.E.G. 5 fois sur 62.

Les résultats que nous obtenons sont parfaitement superposables à ceux publiés par Hall (13) dans sa revue de 32 cas de P.L.W.

A savoir, que les signes cliniques les plus caractéristiques de ce syndrome sont :

- L'hypotonie durant la petite enfance
- L'obésité
- L'hypogonadisme chez les garçons.
- La déficience mentale.
- Un tableau dysmorphique de la face et des membres.

Il est important d'ajouter qu'aucun des symptômes observés n'est absolument constant même parmi les plus importants repris ci dessous.

Ce bref rappel sur le syndrome de Prader-Labhart-Willi objective un tel parallélisme avec la description du syndrome de Cohen, qu'il est logique de rechercher les signes permettant de distinguer ces deux entités nosologiques.

Autrement dit, nous devons essayer de répondre à la question suivante :

"Le syndrome de Cohen existe-t-il ?"

Les arguments dont Cohen dispose pour individualiser son syndrome sont à notre avis au nombre de quatre :

1°) L'Obésité "différée"

C'est à dire, une obésité n'apparaissant que pendant la seconde enfance (respectivement à 11 ans, 9 ans et 6 ans pour ses cas n°1, n°2 et n°3).

2°) L'existence d'une série de dysmorphies faciales donnant à ses trois malades une ressemblance évidente.

3°) Le caractère familial de l'affection (ses cas 1 et 2 appartiennent à la même fratrie.).

4°) La découverte d'un aspect particulier de la rétine au F.O.

Reprenons en détails chacun de ces arguments :

A - L'Obésité "différée"

Il est certain que la grande majorité des syndromes de Prader-Labhart et Willi décrit dans la littérature présente le début de leur obésité entre 1 an et 3 ans.

Cependant, il existe des exceptions. C'est ainsi que DUNN (9) obs n°9 et n°8, BIASINI (4), BOST (5), RIDLER (30), GABILAN (11) et JANCAR (17) rapportent des cas de P.L.W. dont l'obésité débute après 4 ans.

Il ne s'agit donc pas là d'un argument décisif.

B - Le tableau dysmorphique

Les trois sujets décrits dans l'article de Cohen se ressemblent de façon frappante.

Au cours de notre revue des 62 cas de P.L.W. nous n'avons pas retrouvé cet aspect très particulier du faciès.

En conclusion, notre avis est que cette ressemblance que souligne Cohen entre les trois enfants qu'il décrit et que nous retrouvons dans nos observations, est un argument en faveur de l'originalité du Syndrome.

C - Le caractère familial

Le caractère familial du syndrome de Cohen le différencie également du syndrome de Prader-Labhart-Willi.

Sur les 150 cas de P.L.W. publiés environ à ce jour, nous n'avons retrouvé trace que de 3 observations familiales : GABILAN (11), HALL (13), JANCAR (17).

L'analyse de ces 3 publications justifie quelques remarques:

a) L'observation de GABILAN (11) pose un problème difficile. En effet, son cas n°3 est un peu douteux : poids de naissance = 4 kg, hypotonie néo-natale non signalée et QI = 88 sub.normal.

Ces réserves ne suffisent pas cependant à rejeter ce cas, car nous avons vu plus haut les limites incertaines que recouvre la notion de P.L.W.

b) Hall (13) décrit le cousin germain d'un P.L.W. qui présente une obésité et un hypogénitalisme.

Cependant, la taille supérieure à la normale et l'intelligence normale de ce garçon (il fréquente une "Hight School") le place hors du cadre nosologique du P.L.W.

c) Les observations rapportées par JANCAR (17) sont plus intéressantes. Elles concernent 2 frères. Nous retrouvons le tableau classique de P.L.W. associant hypotonie néo-natale, obésité, hypogonadisme retard mental et syndrome dysmorphique. Mais il est remarquable que l'obésité apparaît respectivement à 10 ans et 9 ans et que le tableau dysmorphique associant des troubles de l'articulé dentaire, des dystrophies de l'émail avec caries et gingivite, évoque notre observation familiale (notre cas n°6 et notre cas n°7).

Enfin, l'auteur signale au F.O. de l'un de ses sujets des modifications rétiniennes autour de la papille. La description de ces anomalies est vague mais nous pouvons poser la question :

"S'agit-il d'une "rétine mottelée" ?"

Cette observation de JANCAR est troublante, ces deux frères sont peut-être des syndromes de Cohen.

D - La "Rétine mottelée"

"La rétine mottelée" décrite au cours de l'examen du F.O. chez les cas 1 et 2 de Cohen, semble être un caractère original de ce syndrome. Nous avons constaté sans conteste cet aspect chez notre cas n°6 (notre observation familiale) et nous pouvons le supposer présent dans l'observation de Jancar détaillée plus haut.

Cette discussion souligne les difficultés rencontrées pour différencier nettement le syndrome de Cohen du syndrome de P.L.W.

En effet, au fil des années et des publications, la notion de P.L.W. est devenue très imprécise. Si bien que le groupe étiqueté P.L.W. recouvre sans doute plusieurs entités nosologiques non encore discernables.

L'article de Cohen est, à notre avis, une tentative ayant pour but d'extraire du "magma" des P.L.W. une entité vraiment originale.

CHAPITRE V HYPOTHESES PHYSIO PATHOLOGIQUES

Le chapitre précédent montre combien les syndromes de Cohen et de Prader-Labhart-Willi sont voisins.

Il nous paraît donc licite d'exposer conjointement les différentes hypothèses physio pathologiques proposées pour chacun d'eux.

Les thèses en présence

1°) L'opinion qui prévaut depuis la publication des auteurs suisses, est celle d'une immaturité des centres hypothalamiques.

- Certains auteurs s'acharnent à expliquer cela par une anomalie chromosomique : DUNN (9) , RIDLER (30), mais les résultats sont discordants donc peu crédibles.

- D'autres évoquent une souffrance foetale précoce expliquant la ressemblance entre les sujets. La diminution des mouvements foetaux, à la naissance le premier cri souvent retardé, parfois les états de cyanose, sont autant d'arguments en faveur de cette thèse.

Mais jusqu'à présent aucune agression toxique infectieuse ou autre n'a pu être mise en évidence pendant la vie in-utéro.

2°) Il nous faut bien entendu reprendre ici l'hypothèse de Cohen qui propose pour son syndrome une transmission génétique sur le mode autosomique récessif.

Les arguments fournis par les épreuves biologiques

1°) Les explorations thyroïdiennes et cortico-surrénaliennes pratiquées par de nombreux auteurs et nous-mêmes ne débouchent sur aucun résultat tangible.

2°) Les explorations du métabolisme des Hydrates de carbone permettent de déceler certains cas de diabètes patents et de nombreux cas d'états pré-diabétiques.

Tous les auteurs sont d'accord pour rattacher ces anomalies du métabolisme à l'obésité dont souffrent les P.L.W. et les COHEN.

3°) Les hormones hypophysaires

a) La prolactine est dosée par TOLIS (32) et nous-mêmes (cas n°1). Les taux sont dans les limites normales.

b) Les dosages de l'hormone de croissance sont discordants selon les sujets :

- DUNN (9) et LANDWINTH (20) après induction d'une hypoglycémie, MICHEL (23) chez 5 sujets sur 7 rapportés et nous-mêmes (cas n°1, n°2 et n°3) après arginine insuline obtenons des réponses normales.

- Par contre PARRA (25) et MICHEL chez 2 sujets sur les 7 rapportés (23) obtiennent des réponses normales.

L'obésité là encore semble responsable de ces valeurs inférieures à la normale. Parra montre en effet la similitude de réponse entre les P.L.W. et les obèses simples.

4°) L'Axe Hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Sur le plan théorique son exploration devrait prouver ou infirmer l'hypothèse d'une immaturité au moins partielle des centres hypothalamiques.

En effet, les P.L.W. et les syndromes de Cohen de sexe masculin présentent constamment des O.G.E. hypoplasiques et les rares pubertés spontanées constatées chez des filles sont toujours retardées et incomplètes.

Malheureusement, les résultats sont là aussi discordants:

a) Les taux de base

Les premières publications ne font état que du seul dosage des gonadotrophines urinaires. Elles sont basses pour GABILAN (11) et HOEFNAGEL (15) normales pour LAURANCE (21) et BIASIANI (4), élevées pour PRADER (29) et JULL (18).

Notre cas n°5 à 15 ans 8/12 objective un taux de testostérone de 98 ng/100 ml inférieur à la normale pour l'âge.

b) Les tests aux H.C.G.

La réponse testiculaire à l'injection d'H.C.G. est normale pour le cas I de TOLIS (33). Par contre HAMILTON (14), le cas II de TOLIS (33), MICHEL (23) obtiennent des réponses inférieures à la normale tout comme nous-mêmes pour nos cas n°1 et n°4.

L'interprétation de tels résultats est difficile, en effet, il est important de souligner que la stimulation s'adresse à des testicules ectopiques donc souvent histologiquement anormaux.

c) Les tests à la LH - RH

Vont-ils nous prouver un déficit en releasing facteur chez tous ces malades ? Non pas ! Une fois de plus les résultats diffèrent selon les patients.

GUFFIN (12), TOLIS (33), MICHEL (23), nous-mêmes avec nos cas n°1 n°3 et n°4 rapportons des exemples de mauvaises réponses : F.S.H. et LH montent faiblement ou aux limites inférieures de la normale laissant supposer un manque de sensibilité hypophysaire.

A l'opposé, chez d'autres malades de TOLIS (33) de MICHEL (23) et pour nos cas n°2 et n°5 les réponses sont normales.

d) Les tests au clomifène

Pratiqués chez les P.L.W. adultes et publiés par divers auteurs que nous reprenons ci dessous, en y ajoutant les résultats obtenus chez notre cas n°5, ils font aussi l'objet de rapports contradictoires.

AUTEURS	PROTOCOLES	RESULTATS
TOLIS (33)	200 mg x 7 jours chez deux hommes P.L.W. de 19 et 20 Ans.	F.S.H., LH et testostérone diminuent chez les 2 sujets
	Il pratique des tests au LH-RH avant, juste après et 6 mois après stimulation par le Clomifène qu'il donne aux doses suivantes : 200 mg x 21 jours puis 100 mg x 14 jours enfin 50 mg x 14 jours	<u>Cas n°1 ♀ de 25 ans</u> - Avant Clomifène la réponse au LH-RH est inférieure à la normale. - Immédiatement après Clomifène, les réponses sont normales - 6 mois après, les réponses sont de nouveau inférieures à la normale. <u>Cas n°2 ♀ de 20 ans.</u> - Avant Clomifène, réponses basses au LH-RH - Immédiatement après les réponses sont aux limites inférieures de la normale.

auteurs	Protocoles	Résultats
HAMILTON (14)	200 mg x 21 jours de Clomifène puis 100 mg x 14 jours enfin 50 mg x 14 jours	<u>Homme P.L.W. de 19 ans</u> - Avant clomifène : testosté- rone, F.S.H., LH et gonadotro- phines sont basses - 15 jours après clomifène : testostérone, F.S.H. et LH sont normaux. - 120 jours après l'arrêt du clomifène, testostérone, FSH et LH sont toujours normaux De plus, la puberté clinique se développe et la biopsie testiculaire se normalise.
SCHAISON (32)		<u>Femme de 22 ans P.L.W.</u> - 1er test au clomifène : F.S.H. , LH, oestradiol res- tent bas. - 2ème test au clomifène : F.S.H. , LH, oestradiol se normalisent. La puberté se déclenche avec des cycles réguliers.
NOTRE CAS N°5	<u>A 15 ans 8/12</u> 1°) 50 mg de clomifène pendant 21 jours <u>ARRET DE 4 MOIS</u> 2°) Nouvelles stimulations 50 mg/j de clomifène, 10 j. par mois pendant 6 mois.	- Avant toute stimulation : testostérone et LH sont bas, F.S.H. est normale. - Après 21 jour de clomifène: la testostérone a augmenté, mais elle est toujours basse pour l'âge : 196 ng/100 ml. F.S.H. et LH sont normaux. <u>ARRET DE LA STIMULATION</u> 3°) 6 mois après l'arrêt
		La testostérone est normale (306 ng/100 ml)

Auteurs	Protocoles	résultats
NOTRE CAS N°5 (suite)	4°) 18 mois après l'arrêt	La testostérone est basse (89 ng/100 ml)
	5°) nouvelle stimulation par 2 séries de 10 jours par mois de clomifène (50 mg/j)	Normalisation de la testos- térone (426 ng/100 ml) La puberté clinique avance beaucoup.
	<u>NOUVEL ARRET DE 10 MOIS</u>	La testostérone est à nouveau basse (49 ng/100 ml)

Comme nous le constatons ci dessus, l'administration de Clomifène à ces sujets P.L.W. ou Cohen fournit toute une gamme de réponses qui vont de l'échec total pour TOLIS (33) jusqu'à l'induction d'une puberté normale pour SCHAISON (32) et HAMILTON (14), en passant par des résultats intermédiaires comme pour le cas n°1 de GUFFIN (12) et pour notre cas n°5 chez lequel le clomifène ne provoque qu'une augmentation transitoire et labile de la testostérone.

L'immaturité hypothalamique que semble confirmer ces tests au clomifène est donc d'importance variable selon les sujets.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

I - Le Syndrome de Cohen est très proche du syndrome de Prader-Labhart et Willi. Comme ce dernier il comprend :

- * Une hypotonie néo-natale
- * un retard mental
- * une obésité
- * Un hypogonadisme chez le garçon.

Les traits originaux de ce syndrome seraient les suivants :

- Le faciès très particulier qui donne à ces patients une ressemblance certaine entre eux (rétrognathisme inférieur, philtrum court, anomalies dentaires).

- L'Obésité qui est tardive et apparaît volontiers après 5 ans.

- Un aspect particulier de la rétine décrit par COHEN sous forme de dépôts pigmentés en amas : "Rétine mottelée".

- Le caractère familial de l'affection qui est parfois retrouvé.

II - Les trois observations publiées par COHEN sont comparées à sept cas personnels. Parmi ceux ci un seul présente l'aspect typique de la rétine, deux cas sont familiaux.

L'étude clinique de ces sept cas et les résultats de l'exploration fonctionnelle hormonale sont présentés.

- Un déficit sécrétoire testiculaire est démontré dans 2 cas.

- Une immaturité hypothalamique est prouvée dans 1 cas.

III - Les analogies entre le syndrome de COHEN et le syndrome de P.L.W. sont analysées.

Les tentatives d'explication physio-pathologiques émises pour chacun de ces syndromes sont comparées.

IV - COHEN a-t-il isolé comme il le pense, grâce surtout à des critères cliniques une entité nosologique originale transmissible génétiquement ?

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de répondre formellement.

Le Directeur de l'U.E.R. LYON NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHART

Le Président de la Thèse

Professeur J. BERTRAND

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 21 JUIN 1977

Le Président de l'Université
Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

PROTOCOLES D'EXAMENS

1°) L'Hypoglycémie provoquée par voie orale

- Les trois jours qui précèdent l'épreuve, le sujet reçoit un régime comportant 3000 calories par 1,73 m² de surface corporelle avec 50% de glucides.

- Le jour de l'épreuve le malade étant à jeun :

* Au temps - 1h30 : Mise en route d'une perfusion de sérum salé isotonique pour entretenir une veine et ceci jusqu'à la fin de l'épreuve (15 à 18 gouttes par minute).

* Au temps 0 : Première prise de sang pour H.G.H. et insuline (10 ml sur tube spécial avec héparine sèche) puis pour glycémie (1 ml sur tube spécial pour dosage par glucose oxydase) et administration par voie orale de glucose dont la quantité est fonction de l'âge :

de 0 à 6 mois	= 3 g/Kg de poids
de 6 à 12 mois	= 2,5g/Kg de poids
De 12 mois à 3 ans	= 2 g/Kg de poids
enfant de plus de 3 ans	= 1,4g/Kg de poids.

* Au temps + 15 ' , +30' , +45' , +60' , +90' , +2h30' , +3h30' , +4h, prises de sang pour H.G.H. , insuline et glycémie.

2°) Exploration de la sécrétion d'H.G.H. après stimulation par l'arginine et l'insuline.

Le jour de l'épreuve le patient est laissé à jeun. Au réveil, il reçoit une faible dose de tranquillisant en solution (Valium ou Nembutal -soluté) à la dose de 3 mg/Kg.

* Au temps - 1h30, la première prise de sang pour mesure d'H.G.H. et de la glycémie est effectuée et une perfusion de sérum glucosé est installée pour conserver la veine. (1,5 g/Kg de poids à passer en 90 minutes).

* Au temps 0 :

a) Prise de sang pour H.G.H. et glycémie

b) injection de 0,2 u/kg d'insuline

c) mise en place de la perfusion d'Arginine à la place du sérum glucosé (0,5 g/kg de poids dilué dans H₂O distillée stérile jusqu'à obtenir une solution à 17 % d'Arginine.

* Au temps +20' prise de sang pour H.G.H. et glycémie.

* Au temps 30' arrêt de la perfusion d'Arginine que l'on remplace par du sérum physiologique pour maintenir la veine.

* Aux temps 40', 60', 90', 120', prise de sang pour H.G.H. et glycémie.

Après cette dernière prise de sang, on donne immédiatement à manger au sujet.

3°) Exploration d'H.G.H. après stimulation par l'association Glucagon-Propanolol

La préparation du sujet est la même qu'au cours du test à l'Arginine insuline (voir plus haut).

Puis :

* Au temps -120'

Prise de sang pour mesure d'H.G.H., glycémie et mise en place d'une perfusion de sérum glucosé pour conserver la veine. Puis prise per os de 1 mg/kg de poids de propanolol.

* Au temps 0

Prise de sang pour H.G.H. et glycémie et injection IM de 1 mg de Glucagon.

* Aux temps +60', +120', +150', +180', prise de sang pour GH et glycémies.

4°) Dosage de la Testostérone Plasmatique avant et après stimulation du testicule par les gonadotrophines chorioniques (test à l'H.C.G.).

Jour I : Prise de sang de 30 ml sur héparine pour dosage de la testostérone.

Puis, on pratique une injection IM de 1500 unités de Gonadotrophines Chorioniques tous les 2 jours pendant 15 jours.

- Le lendemain de la dernière injection, nouvelle prise de sang de 30 ml sur héparine pour nouveau dosage de la Testostérone.

5°) Etude de la libération de T.S.H. sous l'influence de T.R.H.

Le sujet est à jeûn

* Au temps -20' on prélève 2,5 ml de sang sur héparine pour mesure de T.S.H.

* Au temps -10' on fait de même.

* Au temps 0 on injecte la dose de T.R.H. par voie IV (avant 10 ans : 100 µg de T.R.H., après 10 ans : 200 µg de T.R.H.).

* Aux temps +10', +20', +30', +45', +60', on prélève pour dosages de T.S.H. 2,5 ml de sang sur héparine.

6°) Le test à la L.H. - R.H.

Il se propose d'étudier la montée plasmatique de deux hormones hypophysaires L.H. et F.S.H. après injection rapide I.V. de 150 µg de L.H. - R.H.

* Au temps -15' prélèvement de 5 ml de sang pour F.S.H. et L.H. de base.

* Au temps 0 injection rapide I.V. ("flash") de 150 µg de L.H. - R.H.

* Au temps +10', +20', +30', +45', +60', +90', +120', +180', nouveau prélèvement pour F.S.H. et LH

Le taux de la testostérone est parfois mesuré avant, au temps 0 et 180' après injection de L.H. - R.H.

BIBLIOGRAPHIE

1 - D. AARSKOG

A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and génital anomalies.

J. PEDIAT 1970 77 856 - 861

2 - H.E. ANGLE

Classification of malocclusion

DENTAL CODMOS (PHILAD) 1899 Vol XLI
 N°3 248 - 264
 N°4 350 - 357

3 - J.BATTIN et J.C. MARCHAND

Syndrome de Prader-Labhart-Willi

ARCH FRANC PEDIAT 1970 27 861 - 862

4 - G. BIASINI, C. VULLO, M. PETRONE, E. AGOSTINI et M.G. NONATO

Le syndrome de Prader-Labhart-Willi existe-t-il ?

PEDIATRIE (LYON) 1975 30 695 - 703

5 - M. BOST, M. DIETERLEN, AJHADJIAN, P. JALBERT et A. BEAUDOING

Le syndrome de Willi-Prader-Labhart

PEDIATRIE (LYON) 1974 29 291 - 296

6 - J.E. BRISSENDEN et E.P. LEVY

Prader-Labhart-Willi syndrome in infant monozygotic twins

AMER J DIS CHILD 1973 126 110 - 112

7 - M.M. COHEN et R.J. GORLIN

The Prader-Willi-Syndrome

AMER J DIS CHILD 1969 117 213 - 218

- 8 - M.M. COHEN, B.D. HALL, D.W SMITH, C.B GRAHAM, et J.K LAMPERT

A new syndrome with hypotonia obesity, mental deficiency and facial
oral ocular and limb anomalies

J.PEDIAT 1973 83 280 - 284

- 9 - H.G. DUNN

The Prader-Labhart-Willi syndrome : Review of the literature and
report of mine cases.

ACTA PAEDIAT SCAND 1968 Suppl 186 3 à 38

- 10 - H. FORSMAN et B. HAGBERG

Prader Willi syndrome in boy of ten with prédiabètes.

ACTA PAEDIATRICA (STOCKHOLM) 1964 53 70 - 78

- 11 - J.C. GABILAN Et P. ROYER

Le syndrome de Prader Labhart et Willi

ARCH FRANC PEDIAT 1968 25 121 - 149

- 12 - W.L MC. GUFFIN et A.D ROGOL

Response to LH - RH and Clomifène citrate in two women with the
Prader -Labhart-Willi syndrome.

J CLIN ENDOC AND METABOLISM 1975 41 325 - 331

- 13 - B.D HALL et D.W SMITH

Prader-Willi-syndrome

J PEDIAT 1972 81 286-293

- 14 - C.R. HAMILTON, R.E. SCULLY et B. KLIMAN

Hypogonadotropinism im Prader Willi syndrome

AM J MED 1972 52 322 - 328

- 15 - D. HOEFNAGEL, P.J COSTELLO et K. HATOUM

Prader Willi Syndrome

J MENT DEFIC RES 1967 11 1 - 11

- 16 - C. HOOFT, C. DELIRE et J. CASNEUF

Le syndrome de Prader-Labhart-Willi-Fanconi.

Etude clinique, endocrinologique et cytogénétique

ACTA PAEDIAT BELG 1966 20 27-50

- 17 - J. JANCAR

Prader-Willi-syndrome

J MENT DEFIC RES 1971 15 20-28

- 18 - J. JULL et A. DUPONT

Prader-Willi Syndrome

J MENT DEFIC RES 1967 11 12-22

- 19 - CL. KOLHERT, COLIN J BLANC

A propos de 2 cas de syndrome de Laurence Bardet-Biedl

PEDIATRIE (LYON) T.VIII n°3 1953 P. 475.

- 20 - J. LANDWIRTH A. HERBERT SCHWARTZ et J.A GRUNT.

Prader-Willi Syndrome

AMER J DIS CHILD 1968 116 211- 217

- 21 - B.M LAURANCE

Hypotonia, mental retardation, obesity and cryptorchidism associated with dwarfism and diabete in children.

ARCH DIS CHILD 1967 42 126-139

- 22 - C. MARTIN, J.P. BADIN, B. SANJUAN, J.L. DEMARQUEZ, B. SEGUIN, M. KANDEL

Le syndrome de Prader-Willi-Labhart , une cause rare d'hypotonie néo-natale.

ARCH FRANC PEDIAT 1973 30 878 - 879

- 23 - G. MICHEL J.L. CHAUSSAIN et J.C. JOB

Les explorations endocriniennes dans le syndrome de Prader-Labhart Willi.

ARCH FRANC PEDIAT 1976 33 467 - 476

- 24 - J.K. NORZYMBERSKI et A. RIONDEL

Détermination of pregnane 17 - 21 diol 20 one in human urine.

BIOCHEM J 1970 120/3 493

- 25 - A. PARRA, C. CERVANTES et R.B. SCHULTZ

Immunoreactive insulin and growth hormone response in patients with Prader-Willi-Syndrome

J PEDIAT 1973 83 587 - 593

- 26 - E. DE-PERETTI et M.G. FOREST

Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma level in normal subjects from birth to adolescence in human : the use of a sensitive radioimmunoassay

J CLIN ENDOCR METAB 1976 43 982 - 991

- 27 - L. PINSKY et A.M. DI-GEORGE

A familial syndrome of facial and skeletal anomalies associated with genital abnormality in the male and normal genitals in the female.

J PEDIAT 1965 66 1049

- 28 - H. PLAUCHU

Le test au LH -RH en pédiatrie

THESE LYON 1974

29 - A. PRADER, A. LABHART et H. WILLI

Ein syndrom von adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus and oligophrenie nach myotonicartigem Zustand im neugeboreneualter

SCHWEIZ MED WSCHR 1956 86 1260

30 - M.RIDLER, O. GARROD et JM BERG

A case of Prader-Willi-Syndrome in a girl with a small extra-chromosome.

ACTA PAEDIAT SCAND 1971 60 222-226

31 - J.M. SAEZ et J. BERTRAND

Studies on testicular fonctions of testostérone dehydroepiandrosterone and its sulfate before and after stimulation with human chrionic gonadotrophin

STEROIDS 1968 12 749 - 761

32 - G. SCHAISON, C NATHAN et G. DREYFUS

Un cas féminin de Syndrome de Prader et Willi
Exploration à l'âge post pubertaire.

ANN ENDOCR (PARIS) 1973 51 286 - 288

33 - G. TOLIS, W. LEWIS, M. VERDY, HG. FRIESEN, S. SOLOMON, G. PEALIS, F. PAVLATOS, P.H. FESSAS

Anterior Pituitary Function in the Prader-Labhart-Willi Syndrome

J CLIN ENDOC 1974 39 1061 - 1066

34 - A. ZARATE, J. SORIA, E.S. CANALES, AJ KASTIN

Pituitary response to synthetic luteinizing hormone realeasing hormone in Prader Willi Syndrome prépubertal and pubertal children.

NEUROENDOCRINOLOGY 1973 13 321 - 326

35 - ZELLWEGER et H.J. SCHNEIDER

Syndrome of hypotonia - hypomentia- hypogonadism - obésity (H.H.H.O.) or Prader Willi Syndrome.

AMER DIS CHILD 1968 115 588 - 598

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION	
- OBSERVATIONS DE COHEN.....	P. 2
- OBSERVATIONS PERSONNELLES.....	P. 7
- DESCRIPTION DU SYNDROME DE COHEN.....	P.52
- DISCUSSION DU CADRE NOSOLOGIQUE.....	P.64
- HYPOTHESES PHYSIO PATHOLOGIQUES.....	P.72
- CONCLUSIONS.....	P.77
- PROTOCOLES D'EXAMENS.....	P.79
- BIBLIOGRAPHIE.....	P.82

